

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ İBUPROFEN/1,2,4-TRİAZOL HİBRİTLERİNİN TASARIMI,  
SENTEZİ VE COX İNHİBİTÖR AKTİVİTE İLE ANTİPROLİFERATİF  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Aylin BALABAN

Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2026



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ İBUPROFEN/1,2,4-TRIAZOL HİBRİTLERİNİN TASARIMI,  
SENTEZİ VE COX İNHİBİTÖR AKTİVİTE İLE ANTİPROLİFERATİF  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ecz. Aylin BALABAN**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN KÖPRÜCÜ**

**ANKARA**

**2026**

**YENİ İBUPROFEN/1,2,4-TRİAZOL HİBRİTLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE COX  
İNİHİTÖR AKTİVİTE İLE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Öğrenci: Aylin BALABAN**

**Danışman: Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN KÖPRÜCÜ**

Bu tez çalışması 05.06.2026 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Erhan PALASKA*

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Tez Danışmanı:** *Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN KÖPRÜCÜ*

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ*

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Dr. Öğr. Üyesi Merve ZENGİN*

*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN*

*(Anadolu Üniversitesi)*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur. **10 Haziran 2026**

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

05/06/2026

Aylin BALABAN

i

<sup>i</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN KÖPRÜCÜ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Ecz. Aylin BALABAN

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden, beni her zaman cesaretlendiren, tez çalışmamın her aşamasında desteğini içtenlikle hissettiğim ve araştırmalarımı gerçekleştirebilmem için tüm imkânları sağlayan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Birsen TOZKOPARAN KÖPRÜCÜ'ye,

Farmasötik Kimya alanındaki yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, değerli katkıları ve yol gösterici yaklaşımıyla çalışmama destek olan Sayın Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ'ye

Tez çalışmam süresince Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmama imkân sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rahime ŞİMŞEK'e,

Bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasına yönelik değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER ve Sayın Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN'a,

Bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve kütle spektrumlarının alınmasına yönelik değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN'a,

Bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, anlayışı ve katkılarıyla bu süreci benim için daha verimli ve anlamlı kılan değerli hocam Uzm. Ecz. Ahmet AVCI'ya

Yüksek lisans sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Sevgileri, sabırları ve koşulsuz destekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren canım aileme,

Sevgisi, anlayışı, sabrı ve fedakârlığıyla bana güç veren, her koşulda yanımda olduğunu hissettiren sevgili nişanlım Rahmi ÖZDOĞAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Balaban, A., Bazı Yeni İbuprofen/1,2,4-Triazol Hibritlerinin Tasarımı, Sentezi ve COX İnhibitör Aktivite ile Antiproliferatif Etkilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2026.** Bu çalışmada moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla tasarlanan 2-[(3-(1-(4-izobütilfenil)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-N-(sübstitüe fenil)asetamid yapısında toplam 26 adet yeni hibrit bileşik sentezlenmiştir. Hedef bileşiklerin erime noktaları belirlenmiş ve yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC ve HRMS spektral analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin siklooksijenaz enzim inhibisyon aktivitesi *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar referans bileşik ibuprofen (COX-2/IC<sub>50</sub> = 5,326 ± 0,218 µM), selekoksib (COX-2/IC<sub>50</sub> = 0,132 ± 0,005 µM) ve nimesulid (COX-2/IC<sub>50</sub> = 1,684 ± 0,079 µM) ile karşılaştırılmıştır. **5a<sup>5</sup>** (2-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 1,921 ± 0,086 µM), **5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,240 ± 0,010 µM), **5a<sup>15</sup>** (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 2,881 ± 0,136 µM), **5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,169 ± 0,007 µM) ve **5a<sup>26</sup>**'nın (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>-, IC<sub>50</sub> = 0,326 ± 0,014 µM) dikkat çekici COX-2 inhibitör aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra **5a<sup>5</sup>** (Selektivite Oranı >100) ve **5a<sup>15</sup>**'in (Selektivite Oranı >100) COX-2 enzimine karşı güçlü selektivite profili sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca hedef bileşiklerin antiproliferatif aktiviteleri MCF-7, HT29, HepG2, C6 ve NIH3T3 hücre hatlarında MTT yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>**'nın kanser hücre hatlarında doksorubisine benzer sitotoksik aktivite sergilediğini, buna karşın sağlıklı NIH3T3 hücre hattında daha düşük sitoksisite gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle selektif COX-2 inhibitör aktiviteye sahip bu bileşiklerin çeşitli kanser hücre hatlarında dikkat çekici antiproliferatif etki göstermesi, söz konusu yapıların hem antiinflamatuvar hem de antikanser özellikleri bir arada taşıyan, terapötik açıdan umut vadeden dual etkili aday moleküller olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,2,4-triazol-tiyon, N-aril/sübstitüe arilasetamid, antiproliferatif aktivite, siklooksijenaz inhibisyonu

*Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir ( Proje No: TUK-2025-22456).*

## ABSTRACT

**Balaban, A., Design, Synthesis and Evaluation of COX Inhibitory Activity and Antiproliferative Effects of Novel Ibuprofen/1,2,4-Triazole Hybrids, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Pharmaceutical Chemistry Program Master Thesis, Ankara, 2026.** In this study, a total of 26 novel hybrid compounds with the structure of 2-[(3-(1-(4-isobutylphenyl)ethyl)-1,2,4-triazol-5-yl)thio]-*N*-(substituted phenyl)acetamide were synthesized using the molecular hybridization approach. The melting points of the target compounds were determined, and their structures were elucidated using IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC, and HRMS spectral analysis techniques. The cyclooxygenase enzyme inhibition activities of the compounds were evaluated *in vitro*, and the results were compared with those of the reference compounds ibuprofen (COX-2/IC<sub>50</sub> = 5,326 ± 0,218 μM), celecoxib (COX-2/IC<sub>50</sub> = 0,132 ± 0,005 μM) and nimesulide (COX-2/IC<sub>50</sub> = 1,684 ± 0,079 μM). Compounds **5a<sup>5</sup>** (2-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 1,921 ± 0,086 μM), **5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,240 ± 0,010 μM), **5a<sup>15</sup>** (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 2,881 ± 0,136 μM), **5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,169 ± 0,007 μM) and **5a<sup>26</sup>** (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,326 ± 0,014 μM) were found to exhibit remarkable COX-2 inhibitory activity. In addition, compounds **5a<sup>5</sup>** (selectivity index >100) and **5a<sup>15</sup>** (selectivity index >100) demonstrated strong selectivity profiles toward the COX-2 enzyme. Furthermore, the antiproliferative activities of the target compounds were evaluated by the MTT assay using MCF-7, HT29, HepG2, C6, and NIH3T3 cell lines. The obtained results revealed that compounds **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>**, and **5a<sup>26</sup>** exhibited cytotoxic activities comparable to doxorubicin in cancer cell lines, while showing lower cytotoxicity against the healthy NIH3T3 cell line. Notably, the significant antiproliferative effects of these selective COX-2 inhibitory compounds against various cancer cell lines suggest that these structures may be considered promising dual-acting candidate molecules possessing both antiinflammatory and anticancer properties.

**Keywords:** 1,2,4-triazole-thione, *N*-aryl/substituted arylacetamide, antiproliferative activity, cyclooxygenase inhibition

*This study was supported by the Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: TUK-2025-22456).*

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA ve FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	9
2.1. 1,2,4-Triazoller	9
2.2. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar	10
2.2.1. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Sentezi	10
2.2.2. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Kimyasal Özellikleri	16
2.2.3. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Spektral Özellikleri	27
2.2.4. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Farmakolojik Özellikleri	33
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	60
3.1. Kimyasal Çalışmalar	60
3.1.1. Materyal	60
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	60
3.1.3. Analitik Yöntemler	61
3.1.4. Spektrometrik Kontroller	62
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	63
3.2.1. <i>In vitro</i> Siklooksijenaz Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları	63
3.2.2. Sitotoksisite Çalışmaları	65
3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	67
3.4. Fizikokimyasal Parametrelerin ve Farmakokinetik Özelliklerin Değerlendirilmesi	68
<b>4. BULGULAR</b>	69

4.1. Kimyasal Çalışmalar	69
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	100
4.2.1. <i>İn vitro</i> Siklooksijenaz Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları	100
4.2.2. Sitotoksisite Çalışmaları	104
4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	105
4.4. Fizikokimyasal Parametrelerin ve Farmakokinetik Özelliklerin Değerlendirilmesi	106
<b>5. TARTIŞMA</b>	109
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	135
<b>7. KAYNAKLAR</b>	138
<b>8. EKLER</b>	159
<b>EK-1.</b> Tez Çalışması Dijital Makbuz	
<b>EK-2.</b> Tez Çalışması Orjinallik Raporu	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	162

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AChE</b>	Asetilkolinesteraz
<b>A549</b>	İnsan akciğer karsinomu hücre hattı
<b>ATR</b>	Attenuated Total Reflectance
<b>BuChE</b>	Bütirilkolinesteraz
<b>BBB</b>	Kan Beyin Bariyeri
<b>CDK-2</b>	Siklin-bağımlı kinaz 2 enzimi
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Dötero kloroform
<b>COX</b>	Siklooksijenaz Enzimi
<b>COX-1</b>	Siklooksijenaz-1
<b>COX-2</b>	Siklooksijenaz-2
<b>COX-3</b>	Siklooksijenaz-3
<b>DCC</b>	Disiklohekzil karbodimid
<b>DCU</b>	Disiklohekzil üre
<b>DIPEA</b>	Diizopropil etilamin
<b>DMF</b>	Dimetil formamit
<b>DMSO</b>	Dimetil sülfoksit
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dötero dimetil sülfoksit
<b>DPPH</b>	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
<b>ESI</b>	Elektrosprey iyonizasyon
<b>FRAP</b>	Ferric Reducing Antioxidant Power
<b>HCT-116</b>	İnsan kolon karsinomu hücre hattı
<b>HEK-293</b>	İnsan embriyonik böbrek hücre hattı
<b>HeLa</b>	İnsan servikal adenokarsinomu hücre hattı
<b>HepG2</b>	İnsan hepatoselüler karaciğer karsinom hücre hattı
<b>HL-60</b>	İnsan akut promiyelositik lösemi hücre hattı
<b>HRMS</b>	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektromu
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>HIA</b>	Human Intestinal Absorption
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>İTK</b>	İnce Tabaka Kromatografisi

<b>KA</b>	Kainik Asit
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Potasyum karbonat
<b>K562</b>	Kronik miyelojenöz lösemi hücre hattı
<b>LogP</b>	Partisyon katsayısı
<b>MBK</b>	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
<b>MCF-7</b>	İnsan meme kanseri hücre hattı
<b>MCPBA</b>	m-kloroperbenzoik asit
<b>MES</b>	Maksimal Elektroşok Kaynaklı Nöbet Modeli
<b>MİK</b>	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MFC</b>	Minimum Fungisidal Konsantrasyon
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NSAİİ</b>	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>PPB</b>	Plazma Proteinlerine Bağlanma
<b>PPE</b>	Polifosfat ester
<b>S-triazol</b>	<i>Simetrik</i> -1,2,4-triazol
<b>TBAB</b>	Tetrabütülamonyum bromür
<b>TEA</b>	Trietil amin
<b>THF</b>	Tetrahidrofuran
<b>TMS</b>	Tetrametilsilan
<b>TPSA</b>	Total Polar Yüzey Alanı
<b>T47D</b>	İnsan meme duktal karsinomu hücre hattı
<b>V-triazol</b>	<i>Visinal</i> -1,2,3-triazol

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Hücre membran fosfolipidlerinden COX enzim katalizli çeşitli prostanooidlerin biyosentez yolağı.	1
1.2. Klasik NSAİİ'lerden türetilen 1,2,4-triazol-tiyon türevlerinin <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> biyolojik aktiviteleri.	4
1.3. Klasik NSAİİ'lerden türetilen 1,2,4-triazol-tiyon türevlerinin çeşitli kanser hücre hatlarında belirlenen sitotoksik aktivite değerleri.	5
1.4. <i>N</i> -aril asetamid yapısı içeren bileşiklerin çeşitli kanser hücre hatlarında gözlenen sitotoksik aktivite değerleri.	6
1.5. 2-[(5-(1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]- <i>N</i> -sübstitüe fenil asetamid yapısına sahip bileşikler.	7
1.6. İbuprofen, 1,2,4-triazol-tiyon ve <i>N</i> -aril/sübstitüe arilasetamid farmakoforlarının moleküler hibridizasyonu ile elde edilen hedef hibrit bileşiğin genel yapısı.	8
2.1. 1,2,3-Triazol (v-triazol) ve 1,2,4-triazol (s-triazol) izomerlerinin yapısı.	9
2.2. 1,2,3-Triazol/ 1,2,4-triazol'ün tautomerik formları.	9
2.3. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinde numaralandırma.	10
2.4. 1,2,4-Triazol-5-tiyon yapısının ilk sentez yöntemi.	10
2.5. Açıl tiyosemikarbazit başlangıç maddesinden 3-sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.	11
2.6. Aroil izotiyosiyanat bileşiklerinin hidrazin ile reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.	11
2.7. Üç farklı reaksiyon yaklaşımı ile 3-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.	12
2.8. 3-Sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-1.	12
2.9. 3-Sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-2.	13
2.10. 3-Sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-3.	14
2.11. Tiyokarbohidrazit ve asetik asitten 3-metil-4-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin sentezi.	14
2.12. Trifloroasetik anhidrit ve tiyosemikarbazitten hareketle 3-(triflorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.	14

- 2.13. Tiyosemikarbazit ve süksinik anhidritten hareketle 3-(5-tiyokso-4,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)propanoik asitin sentezi. 15
- 2.14. Piridin-3-karboksihidrazit ve tiyoüreden hareketle 3-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi. 15
- 2.15. Tiyosemikarbazit ve karboksilik asitlerden hareketle PPE varlığında 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi. 15
- 2.16. Susuz demir(III)klorür varlığında 3-(1*H*-indol-3-il)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi. 16
- 2.17. 1,6-Bisetoksikarbonilbitiyoüreden başlayarak 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 4-amino-3-hidrazino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi. 16
- 2.18. 3-(1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun formaldehit ve sekonder aminler ile olan reaksiyonu. 17
- 2.19. 3-(Adamantan-1-il)-4-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun formaldehit varlığında uygun piperazinler ile olan reaksiyonu. 18
- 2.20. 4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun asetik anhidrit içerisinde gerçekleşen reaksiyonu. 18
- 2.21. 4-Amino-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun asetil klorür ile bazik ortamda gerçekleşen reaksiyonu. 19
- 2.22. 3-(5-Bromofuran-2-il)-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiyolun sodyum hidroksit varlığında alkil bromürler ile reaksiyonu. 19
- 2.23. 3-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolun DIPEA varlığında etil bromür ile gerçekleşen reaksiyonu. 20
- 2.24. 3-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolun sodyum karbonat ve sodyum iyodür varlığında alkil klorürler ile reaksiyonu. 20
- 2.25. 3-(3-Sübstitüe-4-morfolinofenil)-4-sübstitüe fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun S-metil türevi ve ardından sülfon türevlerinin eldesi. 20
- 2.26. 4-(4-Siklopropilnaftalen-1-il)-3-(3-hidroksipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun metil iyodür ardından m-kloroperbenzoik asit ile gerçekleşen reaksiyonu. 21
- 2.27. 3-Aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolden hareketle S-alkil ardından sülfon türevlerinin eldesi. 21
- 2.28. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin dibromoalkanlar ile sodyum metoksit varlığında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu. 22
- 2.29. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyolün önce allil bromür ardından sülfirik asit ile reaksiyonu. 23
- 2.30. 3-Fenil ve 3-undesil-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin TBAB ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında 1,3-dibromopropan ile reaksiyonu. 23

2.31.	3-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun kloroasetik asit ve benzaldehyitler ile reaksiyonu.	23
2.32.	3-Adamantil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyolun bromoasetik asit ve çeşitli benzaldehyitlerle verdiği reaksiyon.	24
2.33.	3-Metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyolün primer alifatik aminlerle olan <i>Mannich</i> reaksiyonu.	24
2.34.	3-(Sübstitüe fenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun çeşitli asetofenonlar ile asetik asit içerisinde yürüyen reaksiyonları.	25
2.35.	3-Fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun aktif metilen grubu içeren siyano bileşikleri ile olan reaksiyonu.	25
2.36.	Uygun aminler ve formaldehit varlığında 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonun verdiği reaksiyon.	25
2.37.	3-(2-Karboksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun bromoasetik asit ile reaksiyonu.	26
2.38.	4-(2-Hidroksipropil)-3-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun etanol ve derişik hidroklorik asit karışımında gerçekleşen reaksiyonu.	26
2.39.	4-Allil-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun iyot ile reaksiyonu.	27
2.40.	3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının IR spektrumlarında görülen bantlar.	27
2.41.	3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların tiyon-tiyol formunda <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.	28
2.42.	4-(4-Nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.	28
2.43.	4-Etil-3-(2-tiyenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.	29
2.44.	3-Metoksi-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.	29
2.45.	4-(Benzilidenamino)-3-(2-(piridin-2-ilamino)etil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.	30
2.46.	3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarında alınan kimyasal kayma değerleri.	30
2.47.	5-(Bütilyo)-3-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün <sup>13</sup> C-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.	31
2.48.	3-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-4-propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun <sup>13</sup> C-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.	31

2.49.	3-(2-Klorofenil)-4-heksil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyonun ESI-TOF-MS analizinde görülen parçalanma pikleri	32
2.50.	2-[(4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik asit bileşiğinin HPLC-MS analizinde görülen parçalanma ürünleri.	33
2.51.	3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının biyolojik özellikleri.	34
2.52.	Bileşik 15'in kimyasal yapısı.	35
2.53.	Bileşik 16a ve Bileşik 16b'nin kimyasal yapıları.	35
2.54.	Bileşik 17a-d'nin kimyasal yapıları.	36
2.55.	Bileşik 18 ve Bileşik 19a-c'nin kimyasal yapıları.	37
2.56.	Bileşik 20'nin kimyasal yapısı.	37
2.57.	Bileşik 21a-c, Bileşik 22a-c ve Bileşik 23'ün kimyasal yapıları.	38
2.58.	Bileşik 24'ün kimyasal yapısı.	39
2.59.	Bileşik 25'in kimyasal yapısı.	39
2.60.	Bileşik 26'nın kimyasal yapısı.	40
2.61.	Bileşik 27'nin kimyasal yapısı.	40
2.62.	Bileşik 28a-e'nin kimyasal yapıları.	41
2.63.	Bileşik 29a ve Bileşik 29b'nin kimyasal yapıları.	42
2.64.	Bileşik 30a ve Bileşik 30b'nin kimyasal yapısı.	42
2.65.	Bileşik 31a ve Bileşik 31b'nin kimyasal yapısı.	43
2.66.	Bileşik 32a-c'nin kimyasal yapıları.	44
2.67.	Bileşik 33a-g'nin kimyasal yapıları.	44
2.68.	Bileşik 34'ün kimyasal yapısı.	45
2.69.	Bileşik 35'in kimyasal yapısı.	45
2.70.	Bileşik 36a-c'nin kimyasal yapıları.	46
2.71.	Bileşik 37a-c'nin kimyasal yapıları.	47
2.72.	Bileşik 38'in kimyasal yapısı.	48
2.73.	Bileşik 39a-c'nin kimyasal yapıları.	48
2.74.	Bileşik 40a ve Bileşik 40b'nin kimyasal yapıları.	49
2.75.	Bileşik 41'in kimyasal yapısı.	50
2.76.	Bileşik 42a-g'nin kimyasal yapıları.	50
2.77.	Bileşik 43 ve Bileşik 44'ün kimyasal yapıları.	51
2.78.	Bileşik 45a ve Bileşik 45b'nin kimyasal yapıları.	51
2.79.	Bileşik 46a-e'nin kimyasal yapıları.	52

2.80.	Bileşik 47a-d'nin kimyasal yapıları.	52
2.81.	Bileşik 48a ve Bileşik 48b'nin kimyasal yapısı.	53
2.82.	Bileşik 49a ve Bileşik 49b'nin kimyasal yapıları.	54
2.83.	Bileşik 50'nin kimyasal yapısı.	54
2.84.	Bileşik 51'in kimyasal yapısı.	55
2.85.	Bileşik 52a-f'nin kimyasal yapıları.	56
2.86.	Bileşik 53'ün kimyasal yapısı.	56
2.87.	Bileşik 54'ün kimyasal yapısı.	57
2.88.	Bileşik 55'in kimyasal yapısı.	57
2.89.	Bileşik 56a ve Bileşik 56b'nin kimyasal yapıları.	58
2.90.	Bileşik 57'nin kimyasal yapısı.	58
2.91.	Bileşik 58'in kimyasal yapısı.	59
4.1.	<b>5a<sup>5</sup></b> bileşiğinin COX-1 enziminin aktif bölgesindeki etkileşimlerinin iki boyutlu ve üç boyutlu gösterimi.	105
4.2.	<b>5a<sup>5</sup></b> bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki etkileşimlerinin iki boyutlu ve üç boyutlu gösterimi.	106
5.1.	Tasarlanan bileşiklerin sentez akış şeması.	109
5.2.	İbuprofen <i>N</i> -hidroksisüksinimit esterinin sentez akış şeması.	111
5.3.	Açiltiyosemikarbazit türevinin sentez akış şeması.	112
5.4.	3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin sentez akış şeması.	113
5.5.	<i>N</i> -arilasetamit türevlerinin sentez mekanizması.	114
5.6.	2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]- <i>N</i> -(süstitüe fenil)asetamit türevi bileşiklerin ( <b>Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup></b> ) sentez mekanizması.	115
5.7.	<b>Bileşik 5a<sup>22</sup></b> 'nin IR spektrumu.	117
5.8.	<b>Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup></b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.	118
5.9.	<b>Bileşik 5a<sup>8</sup></b> 'in 400 MHz'de CDCl <sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	119
5.10.	<b>Bileşik 5a<sup>22</sup></b> 'nin 400 MHz'de CDCl <sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	120
5.11.	<b>Bileşik 5a<sup>22</sup></b> 'nin oluşturduğu AB spin sistemi.	120
5.12.	<b>Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup></b> 'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.	121
5.13.	<b>Bileşik 5a<sup>15</sup></b> 'in HSQC spektrumu.	122

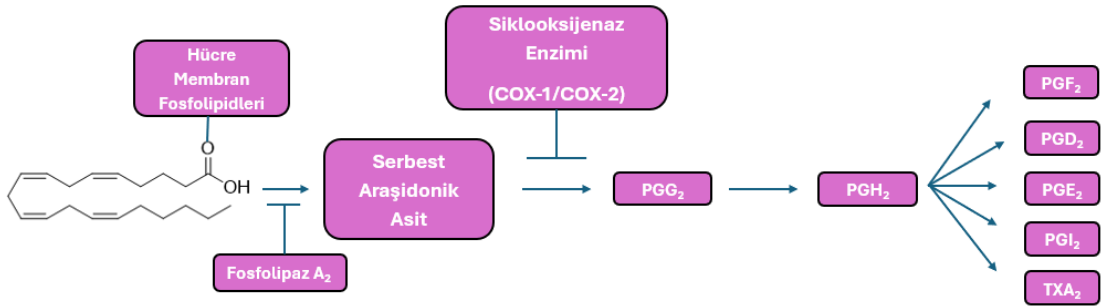
- 5.14. Bileşik 5a<sup>6</sup> ve Bileşik 5a<sup>17</sup>'nin kütle spektrumunda görülen moleküler iyon pikleri ve parçalanma ürünleri.** 123
- 5.15. Hedef bileşiklerde bulunan proton donörü özellik gösteren gruplar.** 133

## TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi gerçekleştirilen 2-[(3-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]- <i>N</i> -(süstitüe fenil)asetamid türevleri.	8
4.1. <b>Bileşik 1-3</b> ara ürünlerinin yüzde verimleri, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri.	69
4.2. <i>N</i> -Aril/Süstitüe arilasetamidlerin yüzde verimleri, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri.	70
4.3. Sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı $10^{-3}$ ve $10^{-4}$ M'daki % inhibisyon değerleri.	101
4.4. Seçilen türevler ve SC560 ile ibuprofenin $10^{-3}$ ve $10^{-9}$ M'da COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC <sub>50</sub> değerleri.	102
4.5. Seçilen türevler ve ibuprofen, selekoksib ve nimesulidin $10^{-3}$ ve $10^{-9}$ M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC <sub>50</sub> değerleri.	103
4.6. Sentezlenen bileşiklerin MCF-7, HT-29, HepG2, C6 ve NIH3T3 hücre hatlarındaki IC <sub>50</sub> değerleri ( $\mu$ M).	104
4.7. Hedef bileşiklerin hesaplanan bazı fizikokimyasal parametre değerleri.	107
4.8. Hedef bileşiklerin hesaplanan bazı farmakokinetik parametre değerleri.	108
5.1. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.	116
5.2. Klinik kullanımda olan klasik NSAİİ'ler ve hedef bileşiklerin COX-1/COX-2 seçicilik oranları.	125
5.3. COX inhibitör aktivite gösteren bileşikler ve bu bileşiklere ait antiproliferatif aktivite verileri.	128

## 1. GİRİŞ

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), inflamasyon ve ağrının eşlik ettiği çok sayıda akut ve kronik klinik tablonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve modern farmakoterapide önemli bir yere sahip ilaç gruplarından biridir. Bu grup bileşikler farmakolojik etkilerini temel olarak siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek göstermektedir (1,2). COX enzimi, hücre membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub> aracılığıyla açığa çıkan araşidonik asidin prostaglandin başta olmak üzere çeşitli proinflamatuvar mediyatörlere dönüşümünde rol oynayan temel biyokimyasal yolun anahtar bileşenidir (3,4) (**Şekil 1.1.**).



**Şekil 1.1.** Hücre membran fosfolipidlerinden COX enzim katalizli çeşitli prostanooidlerin biyosentez yolağı.

John R. Vane'in 1971 yılında NSAİİ'lerin etki mekanizmasının COX enzim inhibisyonuna dayandığını göstermesini takiben bu enzimin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı izoformdan oluştuğu ortaya konmuştur (5,6). Yapısal farklılıklarına rağmen yüksek derecede homoloji gösteren bu izoenzimlerin DNA ve amino asit dizileri büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (2,4,7). COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinden farklı bir amino asit dizisine sahip olan ve COX-1 ile aynı gen tarafından kodlanan bir varyant olarak tanımlanan COX-3 izoenzimi ise 2002 yılında Chandrasekharan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8).

Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde COX-1 izoenzimi birçok dokuda konstitütif olarak eksprese edilmekte ve sitoprotektif prostaglandinlerin sentezinde görev almaktadır. Buna karşılık COX-2 izoenzimi, çeşitli inflamatuvar ve patolojik

uyaranlar tarafından indüklenmekte olup inflamasyonla ilişkili süreçlerde önemli rol oynamaktadır (2,9,10).

NSAİİ'lerin terapötik etkilerine rağmen gastrointestinal, hepatik, kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde çeşitli yan etkilere neden olabildiği bilinmektedir (1,11,12). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, klasik NSAİİ'lerin analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin büyük ölçüde COX-2 inhibisyonu ile ilişkili olduğunu, gastrointestinal yan etkilerinin ise COX-1'in eş zamanlı inhibisyonundan kaynaklandığını göstermiştir (13–16). Selektif olmayan NSAİİ'ler, COX-2 inhibisyonunun yanı sıra COX-1'i de inhibe ederek sitoprotektif prostaglandin sentezini azaltmakta ve gastrointestinal toksisiteye yol açabilmektedir (17,18). Ayrıca bu bileşiklerin yapısında bulunan asidik karboksilik asit grubunun lokal mukozal irritasyona neden olması da bu toksisiteye katkı sağlayan önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (19,20). Bu nedenle terapötik etkinlik korunurken gastrointestinal yan etkilerin azaltılması amacıyla selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiş, bu doğrultuda rofekoksib ve selekoksib 1999 yılında, valdekoksib ve etorikoksib ise daha sonraki yıllarda klinik kullanıma sunulmuştur (21,22). Ancak başlangıçta klasik NSAİİ'lere göre daha güvenli kabul edilen bu bileşiklerin uzun süreli kullanımda ciddi kardiyovasküler ve nefrotoksik yan etkilere yol açtığına gösterilmesi bazılarının piyasadan çekilmesine neden olmuştur (23–25).

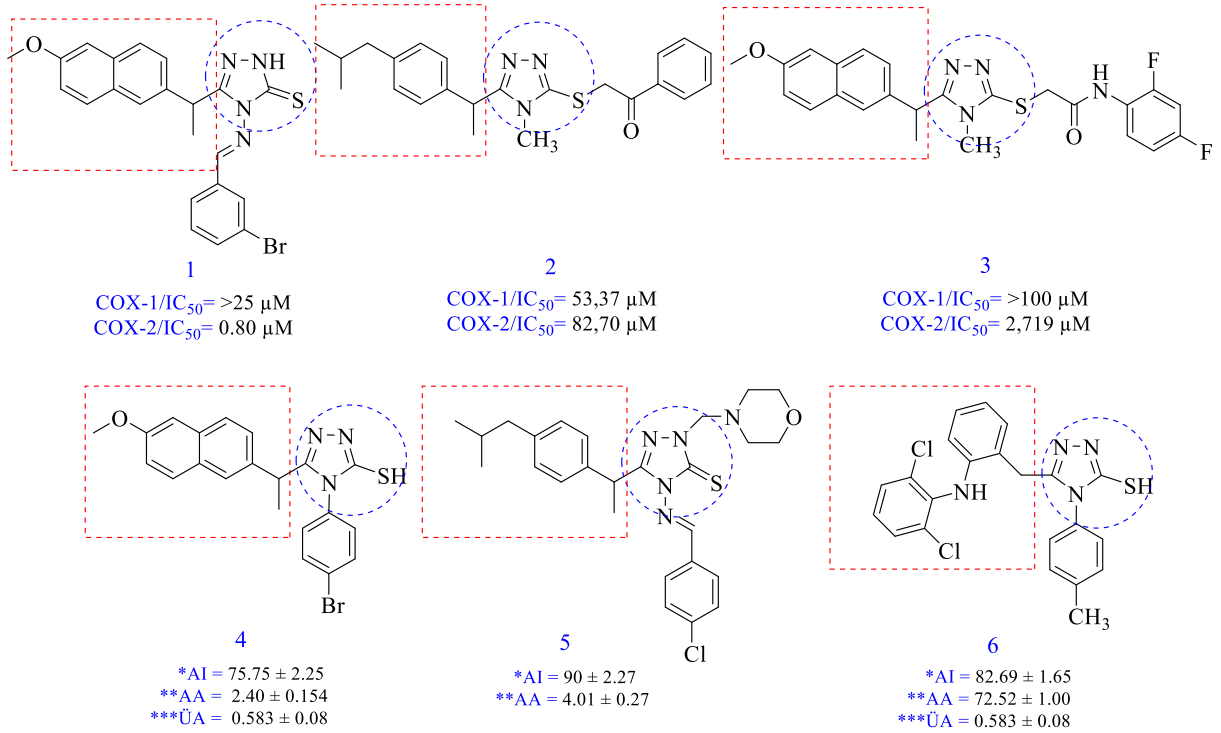
İnflamasyonda merkezi rol oynayan bu enzimin yalnızca prostaglandin sentezinde değil anjiyogenez, proliferasyon, metastaz, apoptozdan kaçış ve immünosupresyon gibi karsinogenezle ilişkili süreçlerde de rol oynadığı bildirilmektedir (26–28). Nitekim klinik ve prelinik çalışmalar, COX-2'nin kolon kanseri başta olmak üzere lösemi, meme, baş-boyun, prostat, akciğer, pankreas ve karaciğer kanserleri gibi çeşitli malignitelerde aşırı ekspresye edildiğini göstermiştir (29–36). Özellikle gastrointestinal sistem ve kolon kanserlerinde erken dönemde gözlenen COX-2 aşırı ekspresyonunun tümör gelişimi ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (37–39). Bu nedenle inflamasyonun baskılanmasına yönelik terapötik yaklaşımlar, yalnızca inflamatuvar hastalıkların değil aynı zamanda kanserin önlenmesi ve tedavisinde de umut verici stratejiler arasında değerlendirilmektedir.

Kanserin dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olması ve yeni antikanser bileşiklere duyulan gereksinim, güçlü biyolojik aktiviteye sahip yeni bileşiklerin geliştirilmesini medisinal kimya alanındaki önemli araştırma konularından biri haline getirmiştir. Bununla birlikte yeni ilaç geliştirme süreçleri oldukça uzun, zorlu ve yüksek maliyetli çalışmalardır. Bu nedenle mevcut ilaçların farklı terapötik endikasyonlarda yeniden değerlendirilmesine dayanan ilaç yeniden konumlandırma (drug repositioning) yaklaşımı son yıllarda önemli bir araştırma stratejisi olarak öne çıkmaktadır (40–43). Bu doğrultuda aspirin, ibuprofen, naproksen, meloksikam ve selekoksib gibi bazı yaygın NSAİİ'ler, antikanser ilaç araştırmaları kapsamında yeniden değerlendirilmiştir (44–48). Ayrıca hem konvansiyonel NSAİİ'lerin hem de selektif COX-2 inhibitörlerinin karsinogenez sürecini baskılayabildiği gösterilmiştir (49–51). Bu bileşiklerin COX-bağımlı ve/veya COX-bağımsız mekanizmalar aracılığıyla antiproliferatif etki gösterebildiğine yönelik dikkat çekici çalışmalar bulunmaktadır (52–54). Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler, düzenli ve uzun süreli NSAİİ kullanımının bazı kanser türlerinde kanser gelişimi ve progresyonunun baskılanması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (44,45,47,48,55). Nitekim literatürde naproksen (56), flurbiprofen (57), diklofenak (58), etodolak (59) ve ibuprofen (60) gibi NSAİİ'ler ile koksiblerden elde edilen bazı türevlerin (61) farklı kanser türlerine karşı umut verici antikanser aktiviteler sergilediği bildirilmiştir.

Mevcut farmakoforların kimyasal modifikasyonlarla biyoyararlanımının artırılması ve yan etkilerinin azaltılması, ilaç tasarımında önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir (2). Bu kapsamda klasik NSAİİ'lerde bulunan karboksilik asit grubunun gastrointestinal yan etkilere katkıda bulunduğu düşüncesiyle söz konusu grubun heterosiklik yapılarla biyoizosterik olarak değiştirilmesine yönelik çalışmalar ön plana çıkmıştır. Bu heterosiklik sistemlerden biri olan 1,2,4-triazol-tiyon halkası, antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra çeşitli kanser hücre hatlarında gösterdiği antiproliferatif etkiler nedeniyle de önemli bir farmakofor olarak değerlendirilmektedir (62–66).

Çeşitli çalışmalarda klinikte kullanılan NSAİİ'ler temel alınarak sentezlenen 1,2,4-triazol-tiyon türevlerinin klasik NSAİİ'lere kıyasla daha güçlü ve daha seçici COX-2 inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (**Bileşik 1-3**) (56,67,68).

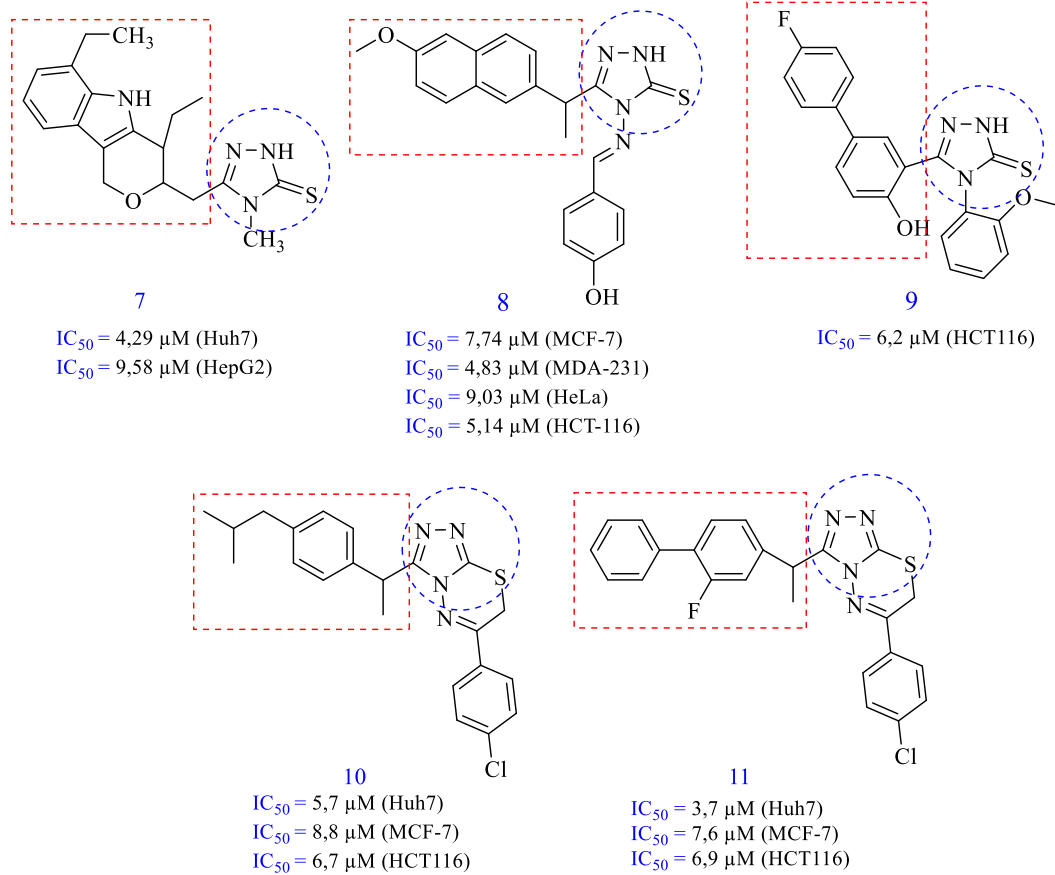
Gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalar ise bu türevlerin yüksek analjezik ve antiinflamatuvar aktivitenin yanı sıra daha düşük gastrointestinal yan etki profili sergilediğini göstermiştir (**Bileşik 4-6**) (69–71) (**Şekil 1.2.**). Bu bulgular karboksilik asit grubunun triazol-tiyon halkası ile değiştirilmesinin hem biyolojik etkinlik hem de gastrointestinal güvenlik açısından avantaj sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.



\*(AI = Antiinflamatuvar aktivite / Antiinflamatuvar aktivite % İnhibisyon ± SEM); \*\*\*(AA = Analjezik aktivite / Analjezik Aktivite ± SEM), \*\*\*(ÜA = Ülserojenik aktivite / Şiddet indeksi ± SEM)

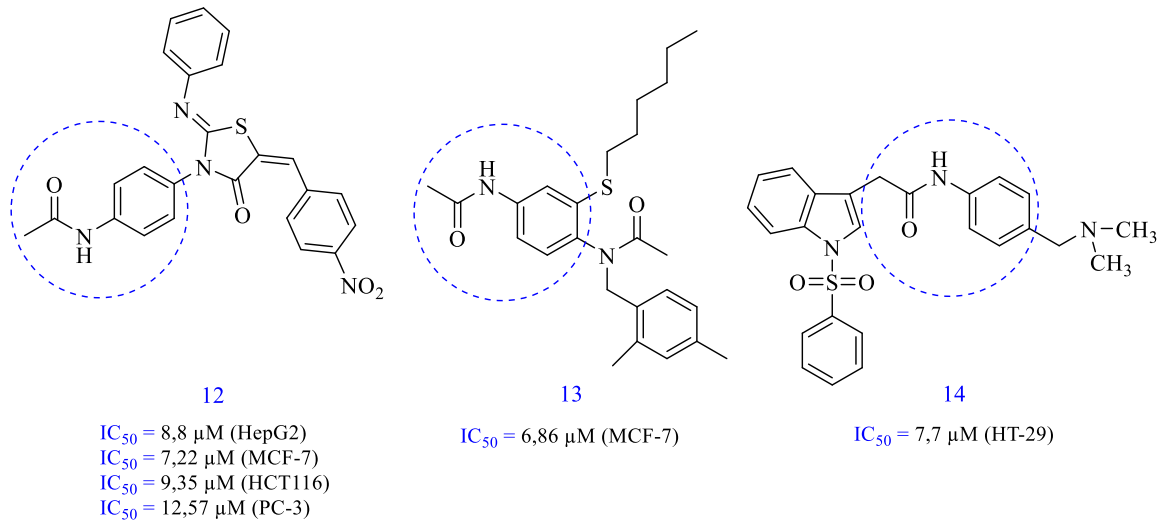
**Şekil 1.2.** Klasik NSAİİ'lerden türetilen 1,2,4-triazol-tiyon türevlerinin *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktiviteleri.

Benzer şekilde etodolak (**Bileşik 7**) (72), naproksen (**Bileşik 8**) (56), diflunisal (**Bileşik 9**) (73), ibuprofen (**Bileşik 10**) (57) ve flurbiprofen (**Bileşik 11**) (57) gibi NSAİİ'lerin 1,2,4-triazol-tiyon halkası ve bu yapı ile kondanse heterosiklik sistemler içeren türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bu türevlerin çeşitli kanser hücre hatlarında dikkat çekici sitotoksik aktiviteler sergilediği bildirilmiştir (**Şekil 1.3.**).



**Şekil 1.3.** Klasik NSAİİ'lerden türetilen 1,2,4-triazol-tiyon türevlerinin çeşitli kanser hücre hatlarında gözlenen sitotoksik aktivite değerleri.

1,2,4-triazol-tiyon halkasına ek olarak *N*-aril asetamit yapısı da analjezik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif aktivitelerle ilişkilendirilen önemli bir farmakofor olarak öne çıkmaktadır. İçerdiği amid grubunun hidrojen bağı donör/akseptör özellikleri sayesinde hedef proteinlerin aktif bölgeleri ile etkileşime girebildiği, aril süstitüsyonlarının ise biyolojik aktivite ve farmakokinetik özellikler üzerinde etkili olabildiği bildirilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle *N*-aril asetamit yapısı, medisinal kimyada yeni biyoaktif bileşiklerin tasarımında sıklıkla tercih edilmektedir (74–77). Nitekim literatürde bu farmakoforu taşıyan bazı türevlerin çeşitli kanser hücre hatlarında dikkat çekici antiproliferatif etkiler sergilediği gösterilmiştir (**Bileşik 12-14**) (78–80) (**Şekil 1.4.**).

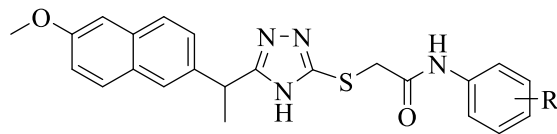


**Şekil 1.4.** *N*-aril asetamid yapısı içeren bileşiklerin çeşitli kanser hücre hatlarında belirlenen sitotoksik aktivite değerleri.

Günümüzde NSAİİ geliştirme stratejileri, yalnızca COX inhibisyonuna odaklanan yaklaşımlardan uzaklaşarak etkinlik ve güvenlilik dengesini optimize etmeyi amaçlayan çok yönlü bir yapıya evrilmiştir. Bu kapsamda yeni nesil biyoaktif bileşiklerin tasarımında farklı farmakoforların tek bir molekül içerisinde bir araya getirilmesine dayanan moleküler hibridizasyon yaklaşımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu strateji, daha yüksek etkinlik ve selektiviteye sahip, çoklu hedeflere etki edebilen yeni moleküllerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (81,82).

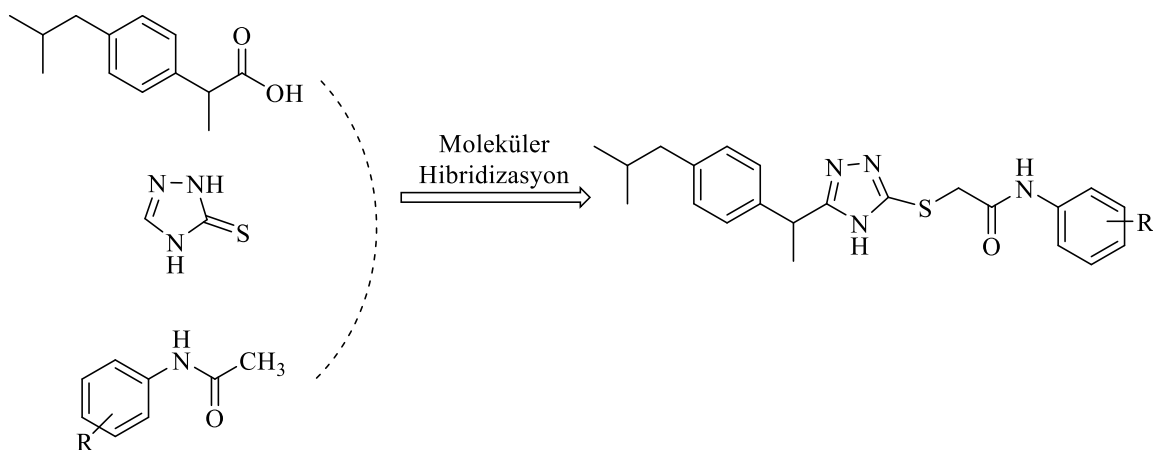
Kanser ve inflamasyon arasındaki güçlü biyolojik ilişki göz önüne alındığında, hem antiinflamatuvar hem de antiproliferatif etki gösterebilen dual etkili bileşiklerin geliştirilmesi modern ilaç tasarımında dikkat çekici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. COX-2 enziminin karsinogenez ile ilişkili süreçlerde rol oynadığı göz önüne alındığında, COX-2 inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin antiproliferatif potansiyellerinin araştırılması önem taşımaktadır. Bu kapsamda tasarlanan hibrit yapılar, tek bir molekül üzerinden hem inflamasyonun baskılanmasına hem de antiproliferatif etkinin değerlendirilmesine olanak sağlayabilmektedir. Ayrıca bu yaklaşımın farmakokinetik avantajlar sağlaması, ilaç-ilaç etkileşimlerini azaltması ve terapötik etkinliği artırması açısından da önemli katkılar sunabileceği düşünülmektedir.

Yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada 2-[(3-(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-*N*-süstitüe fenil asetamid yapısına sahip bileşiklerin güçlü ( $IC_{50} \leq 0,56 \mu M$ ) ve seçici COX-2 inhibitör aktivite (Selektivite İndeksi (SI)  $\geq 100$ ) sergilediği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek COX-2 seçiciliği gösteren bazı bileşikler üzerinde gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda gastrointestinal yan etkilerin azaldığı ve analjezik-antiinflamatuvar aktivitenin arttığı belirlenmiştir (67) (**Şekil 1.5.**). Elde edilen bu sonuçlar tez çalışmamızın planlanması ve yönlendirilmesi açısından teşvik edici olmuştur.



**Şekil 1.5.** 2-[(5-(1-(6-Metoksinaftalen-2-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-süstitüe fenil asetamid yapısına sahip bileşikler.

Bu tez çalışmamız kapsamında moleküler hibridizasyon yaklaşımı ile tasarlanan klasik NSAİİ grubunun bir diğer üyesi olan *ibuprofen* ile *1,2,4-triazol-tiyon* ve *N-aril/süstitüe arilasetamid* yapısını birlikte taşıyan yeni bazı dual etkili olabileceği öngörülen hibrit bileşiklerin sentezlenmesi ve sentezi yapılan bileşiklerin IR,  $^1H/^{13}C$ -NMR ve HRMS spektral yöntemleri kullanılarak yapılarının aydınlatılması hedeflenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin siklooksijenaz enzim inhibisyon aktiviteleri ile belirli kanser hücre hatlarındaki sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır (**Şekil 1.6**). Bu amaçla sentezi gerçekleştirilen hedef bileşikler **Tablo 1.1.**'de sunulmuştur.



**Şekil 1.6.** İbuprofen, 1,2,4-triazol-tiyon ve *N*-aril/sübstitüe arilasetamid farmakoforlarının moleküler hibridizasyonu ile elde edilen hedef hibrit bileşiğin genel yapısı.

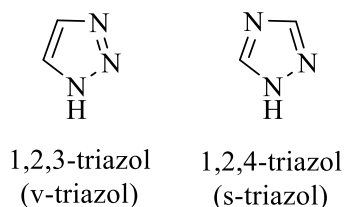
**Tablo 1.1.** Sentezi gerçekleştirilen 2-[(3-(1-(4-izobütilfenil)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-*N*-(sübstitüe fenil)asetamid türevleri.

Bileşik	R grubu	Bileşik	R grubu
5a <sup>1</sup>	H	5a <sup>14</sup>	4-OCH <sub>3</sub>
5a <sup>2</sup>	2-F	5a <sup>15</sup>	4-Cl
5a <sup>3</sup>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5a <sup>16</sup>	4-NO <sub>2</sub>
5a <sup>4</sup>	2-Cl	5a <sup>17</sup>	4-SCH <sub>3</sub>
5a <sup>5</sup>	2-NO <sub>2</sub>	5a <sup>18</sup>	2,4-F
5a <sup>6</sup>	2-CF <sub>3</sub>	5a <sup>19</sup>	2,4-CH <sub>3</sub>
5a <sup>7</sup>	2-SCF <sub>3</sub>	5a <sup>20</sup>	2-Cl-4-CH <sub>3</sub>
5a <sup>8</sup>	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5a <sup>21</sup>	2,4-Cl
5a <sup>9</sup>	2-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5a <sup>22</sup>	2-Cl-4-CF <sub>3</sub>
5a <sup>10</sup>	3-OCH <sub>3</sub>	5a <sup>23</sup>	2,5-F
5a <sup>11</sup>	3-NO <sub>2</sub>	5a <sup>24</sup>	2,5-Cl
5a <sup>12</sup>	3-Br	5a <sup>25</sup>	2,4,5-Cl
5a <sup>13</sup>	4-F	5a <sup>26</sup>	2,5-OCH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub>

## 2. GENEL BİLGİLER

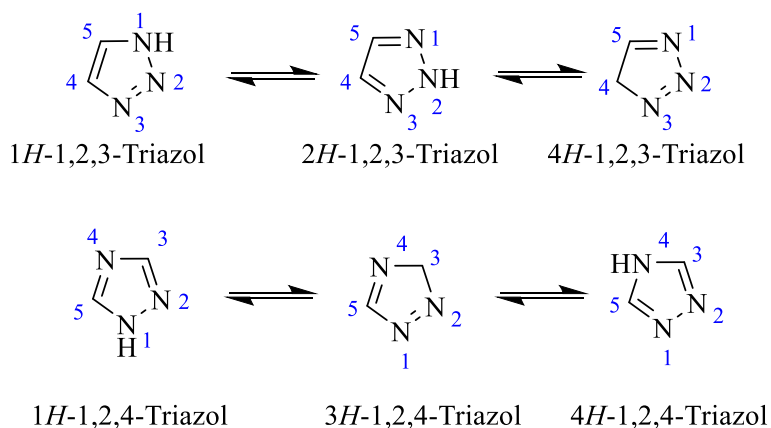
### 2.1. 1,2,4-Triazoller

Triazol, Bladin tarafından ilk defa 1885 yılında tanımlanan iki karbon ve üç azot atomuna sahip moleküler formülü  $C_2H_3N_3$  olan temel beş üyeli heterosiklik bir halkadır (83,84). Beş üyeli halkada bulunan azot atomlarının olası konumlarına bağlı olarak triazol iki yapı izomerine sahiptir; *visinal*-1,2,3-triazol (v-triazol) ve *simetrik*-1,2,4-triazol (s-triazol) (84) (**Şekil 2.1.**). Her iki izomer düzlemsel bir konfigürasyona sahiptir ve tüm atomlar  $sp^2$  hibridizasyonu göstermektedir (84,85). Ayrıca yapının aromatik karakterini oluşturan delokalize altı adet  $\pi$  elektronu bulunmaktadır (86).



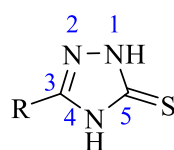
**Şekil 2.1.** 1,2,3-Triazol (v-triazol) ve 1,2,4-triazol (s-triazol) izomerlerinin yapısı.

Bu izomerlerin her biri halkada bulunan azot atomuna bağlı hidrojen atomlarının konumuna göre sırasıyla üç farklı tautomerik formda *1H*-, *2H*- ve *4H*-1,2,3-triazol ve *1H*-, *3H*- ve *4H*-1,2,4-triazol olarak bulunabilmektedir (87–89) (**Şekil 2.2.**).



**Şekil 2.2.** 1,2,3-Triazol/ 1,2,4-triazol'ün tautomerik formları.

1,2,4-triazol-tiyon çekirdeğinde 3 ve 5 numaralı konumların numaralandırılmasına ilişkin olarak International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından belirlenmiş kesin bir öncelik kuralı bulunmamaktadır. Bu durum söz konusu heterosiklik sistemlerde numaralandırmanın yapıda yer alan süstitüentlerin ve fonksiyonel grupların konumlarına bağlı olarak farklı şekillerde yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Bu tez çalışması kapsamında süstitüentin bağlı olduğu karbon atomuna 3 numara, kükürt atomunun bağlı olduğu karbon atomuna 5 numara verilerek bileşikler 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon olarak adlandırılmıştır (**Şekil 2.3.**).

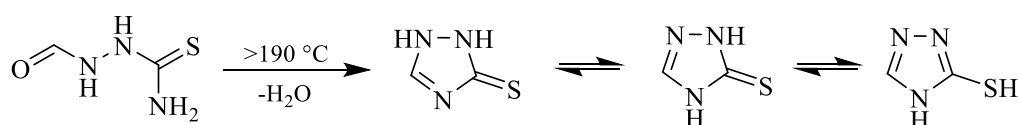


**Şekil 2.3.** 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinde numaralandırma.

## 2.2. 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar

### 2.2.1. 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Sentezi

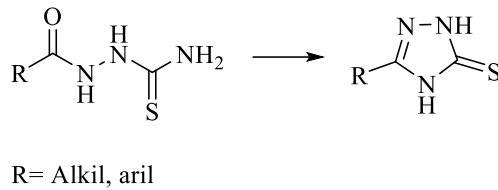
Literatürde 1,2,4-triazol-5-tiyon çekirdeğinin ilk sentezi, 1896 yılında Freund tarafından formiltiyosemikarbazitin 190 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda susuz ortamda ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir (90) (**Şekil 2.4.**).



**Şekil 2.4.** 1,2,4-Triazol-5-tiyon yapısının ilk sentez yöntemi.

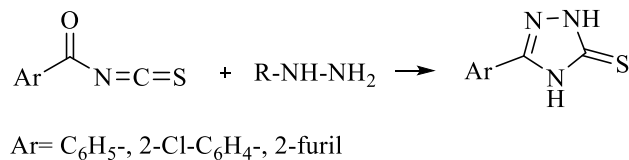
3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının hazırlanmasına yönelik olarak günümüze kadar çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiş ve başarıyla uygulanmıştır.

Uygun açıl tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda (sodyum hidroksit (91–93), potasyum hidroksit (94,95) ve sodyum bikarbonat (96)) ısıtılması ve ardından uygun bir asit ile nötrale edilmesi sonucunda 3-süstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı içeren bileşikler kazanılmıştır (9,13,15) (**Şekil 2.5.**).



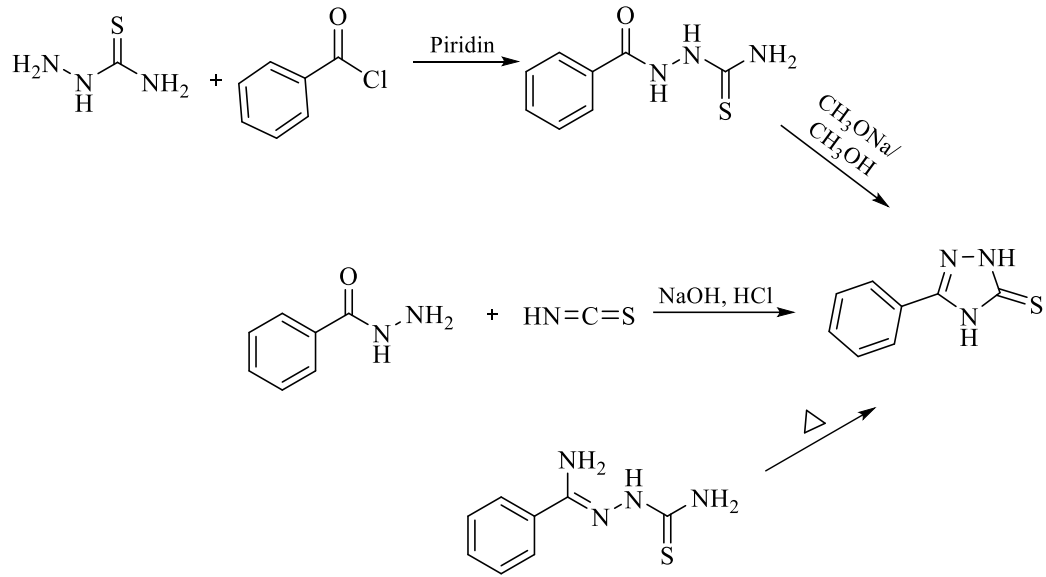
**Şekil 2.5.** Açıl tiyosemikarbazit başlangıç maddesinden 3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.

Farag ve arkadaşları (97), aroil izotiyosiyanat bileşiklerinin eşdeğer mol hidrazin ile ısıtması sonucunda 3-arilsübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiklerin kazanıldığını bildirmiştir (**Şekil 2.6.**).



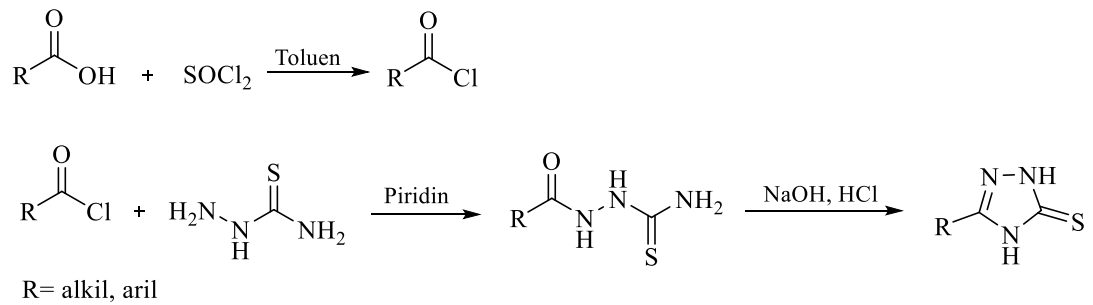
**Şekil 2.6.** Aroil izotiyosiyanat bileşiklerinin hidrazin ile reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.

Doubi ve arkadaşları (98), tiyosemikarbazitin piridin içerisindeki çözeltisine sıcaklığı -5 ile 0 °C arasında tutarak eşdeğer mol benzoil klorür ilave etmiştir. Karışımın oda sıcaklığında 24 saat bekletilmesinin ardından piridin uzaklaştırılmış ve elde edilen benzoiltiyosemikarbazit metanol içerisinde sodyum metoksit ve ardından bir asite tabi tutularak 3-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezlenmiştir. Literatürde yer alan bir diğer çalışmada (99), 3-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiği eşdeğer mol benzohidrazit ve izotiyosiyanatın susuz etanol içerisinde ısıtılarak reaksiyona sokulması sonucu elde edilmiştir. Malbec ve arkadaşları (100) ise fenil tiyosemikarbazon bileşiğinin ısıtılması sonucu 3-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin kazanıldığını bildirmişlerdir (**Şekil 2.7.**).



**Şekil 2.7.** Üç farklı reaksiyon yaklaşımı ile 3-fenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.

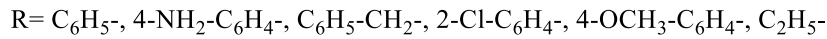
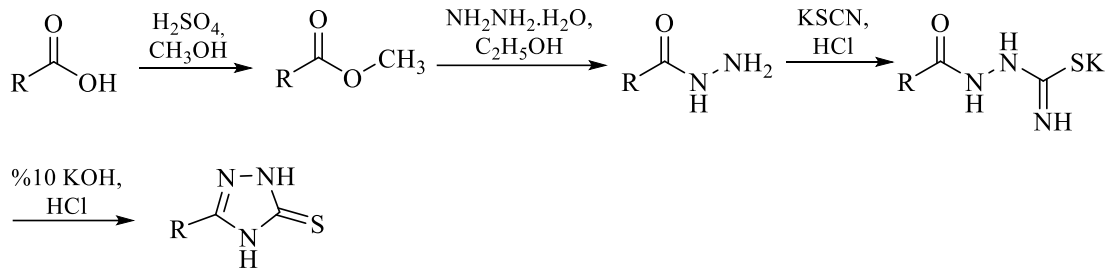
Sevaille ve arkadaşları (101), alifatik ve aromatik karboksilik asitlerin eşdeğer mol tiyonil klorür ile toluen içerisindeki reaksiyonu sonucunda uygun açıl klorürleri elde ettiklerini bildirmiştir. Elde edilen bu bileşikler piridin içerisinde tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak açıl tiyosemikarbazitler sentezlenmiştir. Sentezlenen açıl tiyosemikarbazit bileşikleri sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde ısıtılmış, reaksiyonun tamamlanmasının ardından reaksiyon karışımı derişik hidroklorik asit ile asitlendirilerek 3-süstitüe-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşikler kazanılmıştır (**Şekil 2.8.**).



**Şekil 2.8.** 3-Süstitüe-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-1.

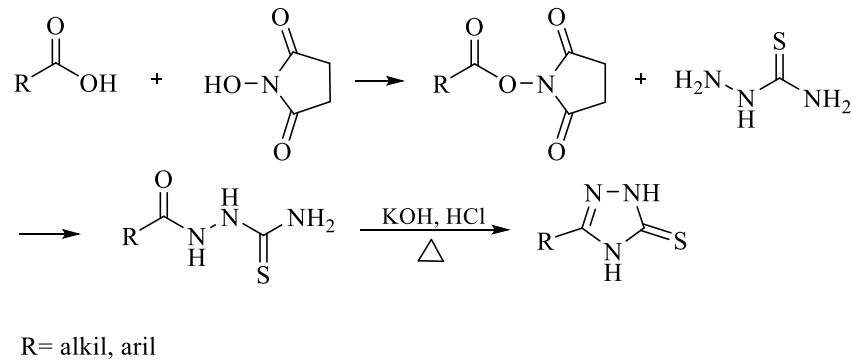
Panhotra ve arkadaşları (102) çeşitli karboksilik asitlerden yola çıkarak söz konusu triazol-tiyon halkasını sentezlemişlerdir. Bu amaçla önce karboksilik asitlerin

metanol içerisindeki çözeltisine sülfürik asit ilave ederek metil esterleri elde etmişlerdir. Elde edilen metil esterler etanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak hidrazit türevlerine dönüştürülmüştür. Hidrazit türevlerinin potasyum siyanat ve derişik hidroklorik asit ile reaksiyona sokulmasıyla tiyosemikarbazitler elde edilmiş, bu bileşiklerin %10'luk KOH çözeltisi içerisinde ısıtılması ve reaksiyonun tamamlanmasının ardından karışımın hidroklorik asit ile nötrale edilmesiyle 3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonlar kazanılmıştır (**Şekil 2.9.**).



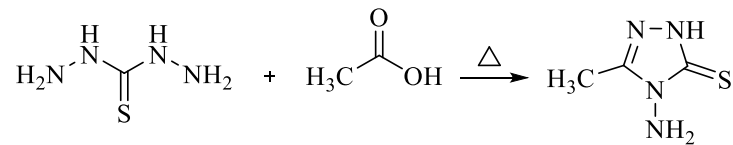
**Şekil 2.9.** 3-Sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-2.

Tozkoparan ve arkadaşları (103–105), uygun karboksilik asit türevlerinin disikloheksil karbodimit (DCC) ile *N*-hidroksisüksinimit varlığında tetrahidrofuran (THF) içerisinde düşük sıcaklıkta reaksiyonu sonucunda süksinimit esterlerini elde etmişlerdir. Elde edilen ester türevlerinin tiyosemikarbazit ile kaynatılması sonucu açıl tiyosemikarbazit bileşikleri sentezlenmiş ardından bu bileşiklerin sulu KOH çözeltisi içerisinde ısıtılması ve devamında derişik hidroklorik asit ile nötralizasyonu sonucu söz konusu triazol-tiyon halkası elde edilmiştir. Aynı yöntemi kullanarak Avcı ve arkadaşları (67,106) ile Sarıgöl ve arkadaşları (107) naproksen, Doğdaş ve arkadaşları (108) flurbiprofen, Uzgören-Baran ve arkadaşları (109) ibuprofen başlangıç maddelerinden yola çıkarak 3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonları sentezlemişlerdir (**Şekil 2.10.**).



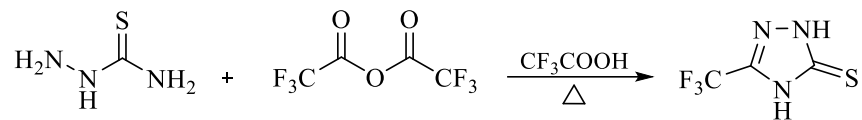
**Şekil 2.10.** 3-Süstitüe-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonların çeşitli karboksilik asitlerden hareketle sentezi-3.

Aghkand ve arkadaşları (110), tiyokarbohidrazit ve asetik asit bileşiklerinin yüksek sıcaklık altında reaksiyona sokulmasıyla 3-metil-4-amino-1H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin elde edildiğini bildirmiştir (**Şekil 2.11**).



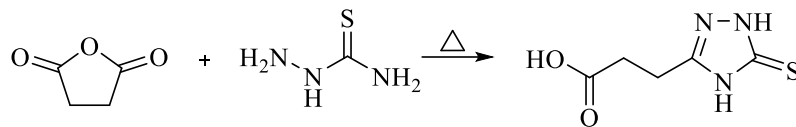
**Şekil 2.11.** Tiyokarbohidrazit ve asetik asitten 3-metil-4-amino-1H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin sentezi.

Holovko-Kamoshenkova ve arkadaşları (111), trifloroasetik anhidriti trifloroasetik asit içerisinde tiyosemikarbazit ile ısıtarak 3-(triflorometil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini kazanmışlardır (**Şekil 2.12**).



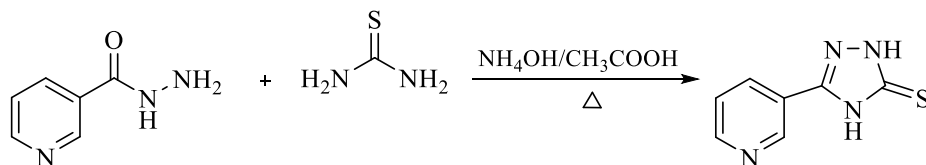
**Şekil 2.12.** Trifloroasetik anhidrit ve tiyosemikarbazitten hareketle 3-(triflorometil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.

Yang ve arkadaşları (112), eşdeğer mol tiyosemikarbazit ve süksinik anhidritin asetonitril içerisinde ısıtılması sonucu 3-(5-tiyokso-4H-1,2,4-triazol-3-il)propanoik asit bileşiğinin elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.13**).



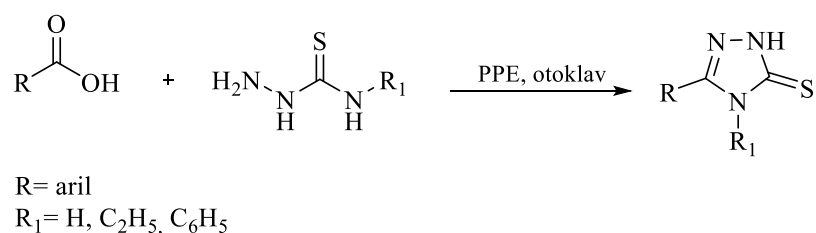
**Şekil 2.13.** Tiyosemikarbazit ve süksinik anhidritten hareketle 3-(5-tiyokso-4,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)propanoik asitin sentezi.

Jones ve arkadaşları (113), piridin-3-karboksihidrazit ve tiyöüenin 195-200 °C 'ye ısıtılması sonucu elde edilen reaksiyon karışımını önce amonyum hidroksit ve ardından asetik asit ile muamele ederek 3-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.14**).



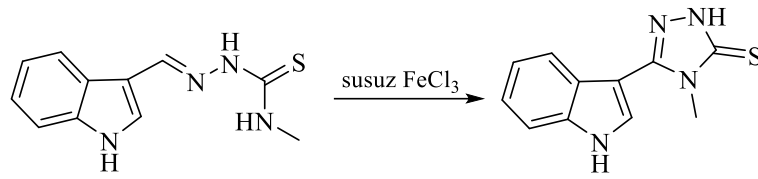
**Şekil 2.14.** Piridin-3-karboksihidrazit ve tiyöüreden hareketle 3-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.

Tretyakov ve arkadaşları (114), 4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin karboksilik asitlerle polifosfat ester (PPE) varlığında kloroform ortamında ve otoklav içerisinde tek kap reaksiyonu sonucu söz konusu 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.15**).



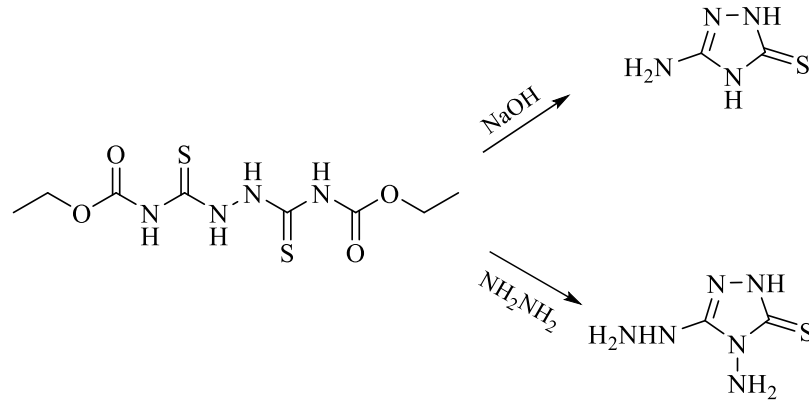
**Şekil 2.15.** Tiyosemikarbazit ve karboksilik asitlerden hareketle PPE varlığında 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

Haribabu ve arkadaşları (115), *N*-metil indol-3-karbaldehit tiyosemikarbazon bileşiğinin metanol içerisinde susuz demir(III)klorür varlığında ısıtılması sonucu 3-(1*H*-indol-3-il)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.16**).



**Şekil 2.16.** Susuz demir(III)klorür varlığında 3-(1*H*-indol-3-il)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.

Kurzer ve Seeker (116), 1,6-bisetoksikarbonilbitiyüenin sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini, hidrazin ile reaksiyonu sonucunda ise 4-amino-3-hidrazino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.17.**).



**Şekil 2.17.** 1,6-Bisetoksikarbonilbitiyüreden başlayarak 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 4-amino-3-hidrazino-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun sentezi.

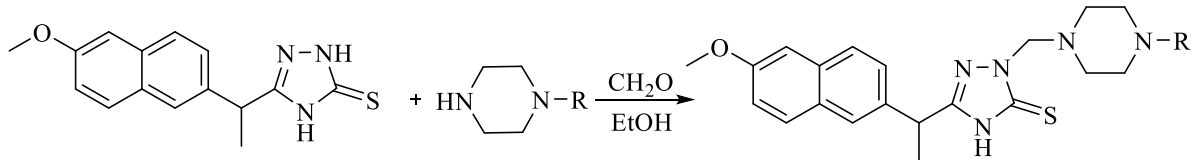
### 2.2.2. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Kimyasal Özellikleri

Reaksiyon koşullarına bağlı olarak 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon çekirdeği, 1 ve 4 konumlarındaki azotlar ile 5 konumundaki kükürt üzerinden sübstitüsyon ve kondenzasyon tepkimeleri gerçekleştirebilmektedir.

#### *Sübstitüsyon Reaksiyonları*

**3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının 1 ve/veya 4 numaralı konumdaki azot atomu üzerinden yürüyen sübstitüsyon reaksiyonları**

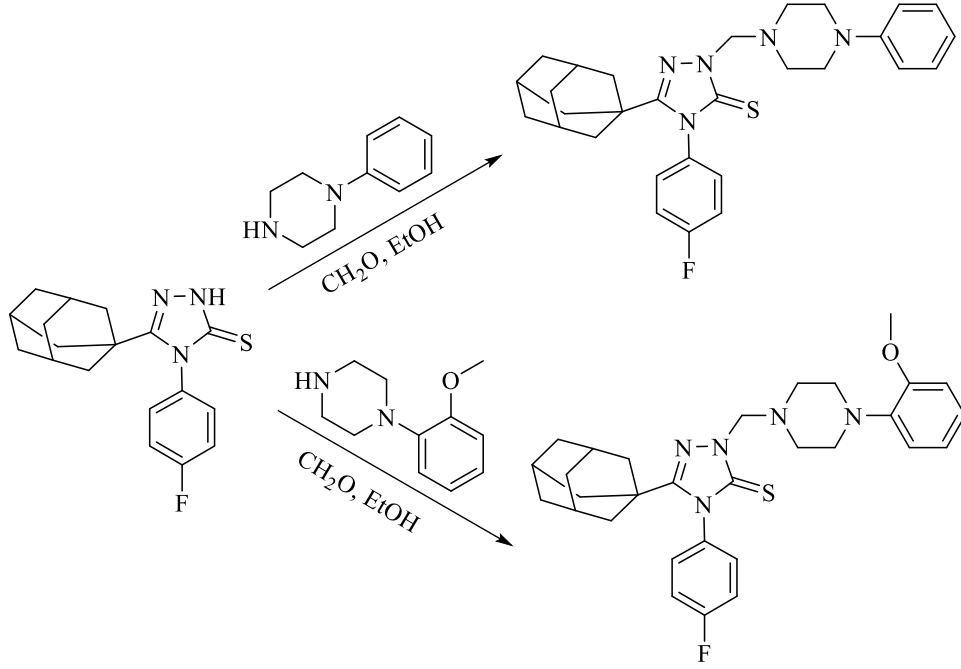
Avcı ve arkadaşları (106), 3-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin formaldehit ve çeşitli sekonder aminlerle etanol içerisinde reaksiyonu sonucunda klasik *Mannich reaksiyonunu* gerçekleştirmiştir. Yapısal analizler elde edilen ürünlerde sekonder aminlerin triazol halkasının 1 numaralı azot atomu üzerinden bağlandığını ortaya koymuştur. Her ne kadar kullanılan naproksen türevi triazol-tiyon bileşiğinde *Mannich* reaksiyonunun hem 1 hem de 4 numaralı azot atomu üzerinden gerçekleşme olasılığı bulunsa da gerçekleştirilen X-ışını kristalografisi analizleri reaksiyonun seçici olarak 1 numaralı azot atomu üzerinden ilerlediğini göstermiştir. Bu seçici reaksiyon sonucunda bir seri 1-[(4-(4-sübstitüte)piperazin-1-il)metil]-3-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinden oluşan bileşik serisi başarıyla elde edilmiştir (**Şekil 2.18.**).



R= alkil, aril

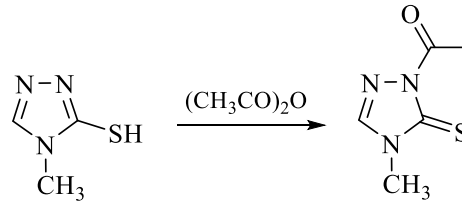
**Şekil 2.18.** 3-(1-(6-Mmetoksinaftalen-2-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun formaldehit ve sekonder aminler ile olan reaksiyonu.

Al-Alshaikh ve arkadaşları (117), 3-(adamantan-1-il)-4-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini formaldehit ve etanol varlığında iki farklı piperazin ile reaksiyona sokarak 1 numaralı azot atomu üzerinden *Mannich reaksiyon* ürünleri elde etmiştir. Bu reaksiyon sonucunda 3-(adamantan-1-il)-4-(4-florofenil)-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 3-(adamantan-1-il)-4-(4-florofenil)-1-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri sentezlenmiştir (**Şekil 2.19.**).



**Şekil 2.19.** 3-(Adamantan-1-il)-4-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun formaldehit varlığında uygun piperazinler ile olan reaksiyonu.

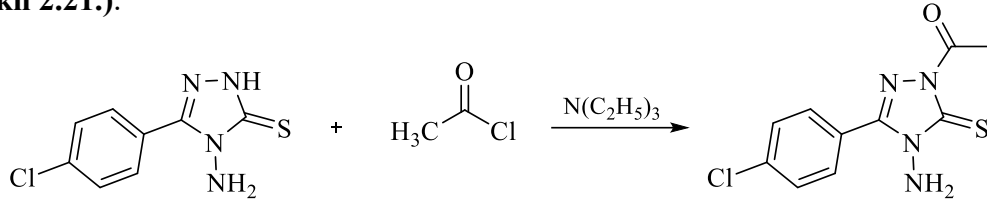
Wujec ve arkadaşları (118), 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun asetik anhidrit içerisinde 3 saat süreyle ısıtılması sonucunda 1-(4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşiğinin elde edildiğini bildirmiştir (**Şekil 2.20.**).



**Şekil 2.20.** 4-Metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun asetik anhidritte gerçekleşen reaksiyonu.

El-Serwy ve arkadaşları (119), 4-amino-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevini asetonitril içerisinde eşdeğer mol trietil amin varlığında ısıtmış, oluşan homojen çözeltiye eşdeğer mol asetil klorür ilavesinin ardından reaksiyon karışımının yaklaşık 2,5 saat süreyle ısıtılması sonucunda 1-asetil-3-(4-klorofenil)-4-

amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.21.).

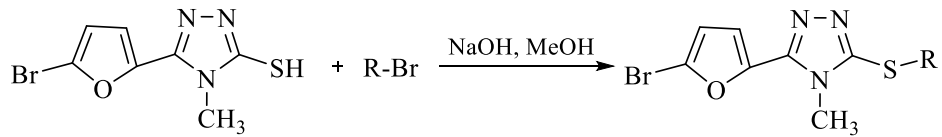


**Şekil 2.21.** 4-Amino-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun asetil klorür ile bazik ortamda gerçekleşen reaksiyonu.

### 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının 5 konumundaki kükürt atomu üzerinden yürüyen sübstitüsyon reaksiyonları

3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon halkasında 5 konumundaki kükürt atomu üzerinden gerçekleşen başlıca reaksiyon S-alkilasyondur. Bu reaksiyon genellikle bazik koşullar altında alkil halojenürlerle gerçekleştirilmektedir.

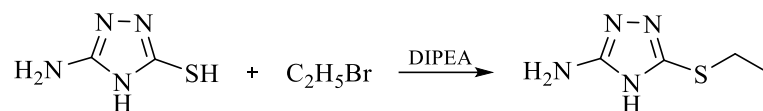
Zazharsky ve arkadaşları (120), 3-(5-bromofuran-2-il)-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğinin metanol ortamında sodyum hidroksit varlığında çeşitli alkilbromürlerle reaksiyona girmesi sonucunda başarıyla S-alkil türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.22).



R= alkil

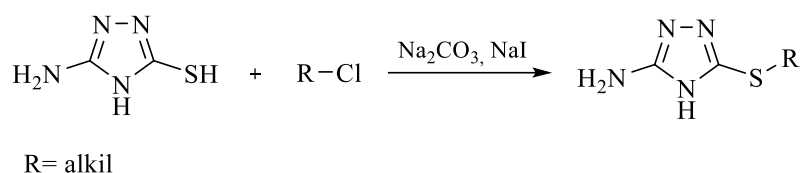
**Şekil 2.22.** 3-(5-Bromofuran-2-il)-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiyolun sodyum hidroksit varlığında alkil bromürler ile gerçekleşen reaksiyonu.

Hu ve arkadaşları (121), 3-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğini diizopropil etilamin (DIPEA) varlığında etil bromür ile dimetil formamit (DMF) içerisinde reaksiyona sokarak S-alkil ürünü 3-amino-5-(etiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazolu kazanmışlardır (Şekil 2.23.).



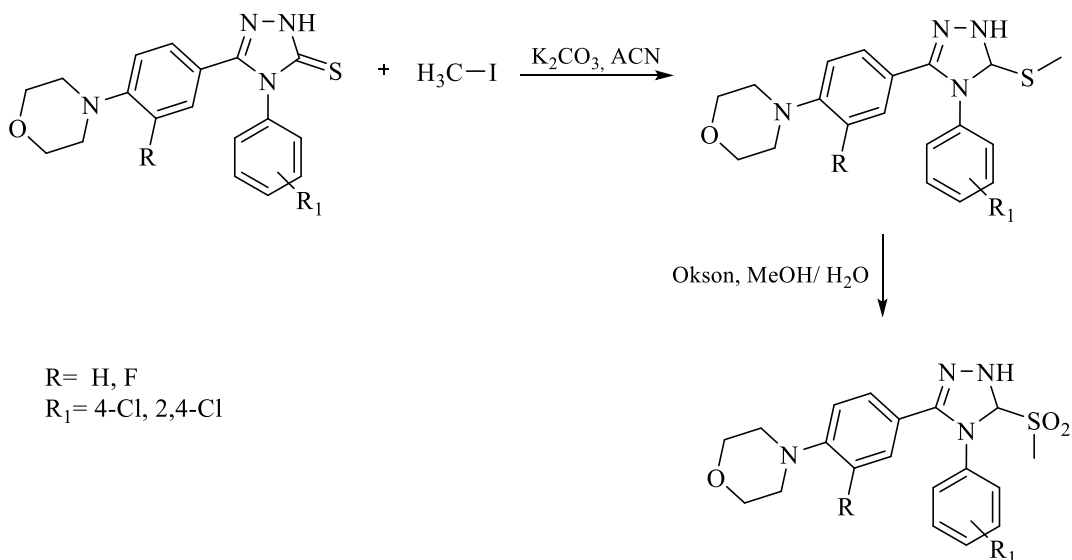
**Şekil 2.23.** 3-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolun DIPEA varlığında etil bromür ile gerçekleşen reaksiyonu.

Wang ve arkadaşları (122), 3-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğinin S-alkil ürünlerini maddenin asetonadaki çözeltisini sodyum karbonat ve sodyum iyodür varlığında çeşitli alkil klorürlerle reaksiyona sokarak elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.24**).



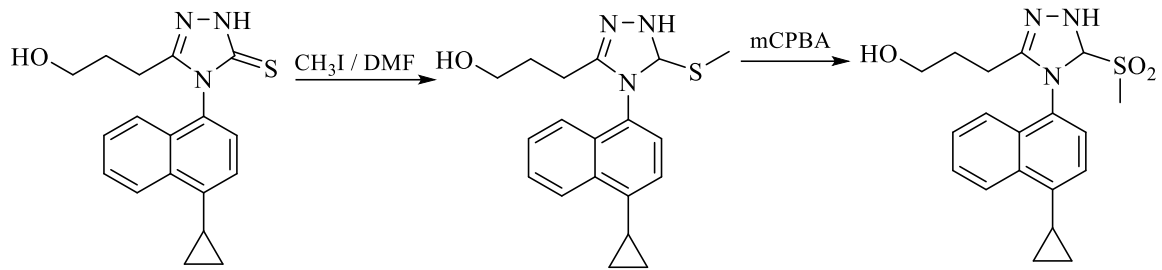
**Şekil 2.24.** 3-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolun sodyum karbonat ve sodyum iyodür varlığında alkil klorürlerle reaksiyonu.

Pokuri ve arkadaşları (123), 3-((3-sübstitüe-4-morfolino)fenil)-4-sübstitüe fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini asetonitril içerisinde potasyum karbonat varlığında metil iyodür ile muamele etmiş ve 3 saat süren reaksiyon sonucunda S-metillenmiş türevleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. S-metil triazolün metanol/su karışımı içerisinde potasyum peroksi monosülfat (okson) ile 70 °C'de 12 saat süreyle ısıtılmasıyla sülfon türevlerinin elde edildiği belirtilmiştir (**Şekil 2.25**).



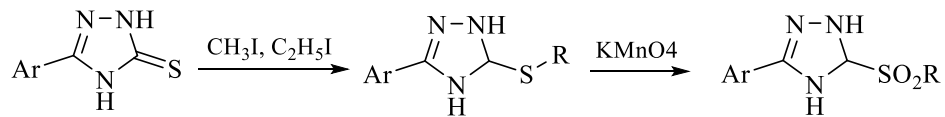
**Şekil 2.25.** 3-((3-Sübstitüe-4-morfolino)fenil)-4-sübstitüe fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun S-metil türevi ve ardından sülfon türevlerinin eldesi.

He ve arkadaşları (124), 4-(4-siklopropilnaftalen-1-il)-3-(3-hidroksipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğini oda sıcaklığında DMF içerisinde metil iyodür ile reaksiyona sokarak S-metil türevi 3-(4-(4-siklopropilnaftalen-1-il)-5-(metiltiyo)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propanol bileşiğini elde etmiştir. Elde edilen ürünün diklorometan içerisinde m-kloroperbenzoik asit (mCPBA) ile reaksiyonu sonucu oksidasyon ürünü olan 3-hidroksipropil-4-(4-siklopropilnaftalen-1-il)-5-metilsülfonil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazolun elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 2.26**).



**Şekil 2.26.** 4-(4-Siklopropilnaftalen-1-il)-3-(3-hidroksipropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun metil iyodür ardından m-kloroperbenzoik asit ile gerçekleşen reaksiyonu.

Tozkoparan ve arkadaşları (125), 3-aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin sodyum hidroksitin sudaki çözeltisi içerisinde metil veya etil iyodür ile reaksiyonuyla S-alkil türevlerini (tiyoeter) elde etmiştir. Oda sıcaklığında 3 saatlik karıştırma ve ardından % 10'luk hidroklorik asit ile nötralizasyonu sonucunda kazanılan ürünlerin daha sonra asetik asit içerisinde potasyum permanganat ile reaksiyonu ile sülfon türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir (**Şekil 2.27**).



R= CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

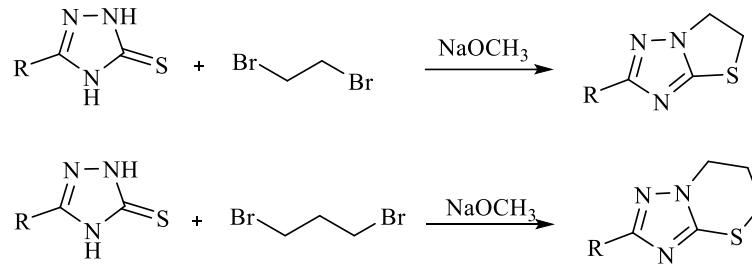
**Şekil 2.27.** 3-Aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolden hareketle S-alkil ardından sülfon türevlerinin eldesi.

## Kondenzasyon Reaksiyonları

3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon halkasında kondenzasyon reaksiyonları, 1- ve 5- ile 4- ve 5- numaralı konumlar üzerinden gerçekleşmektedir.

### 1- ve 5- numaralı konumlar üzerinden yürüyen kondenzasyon reaksiyonları

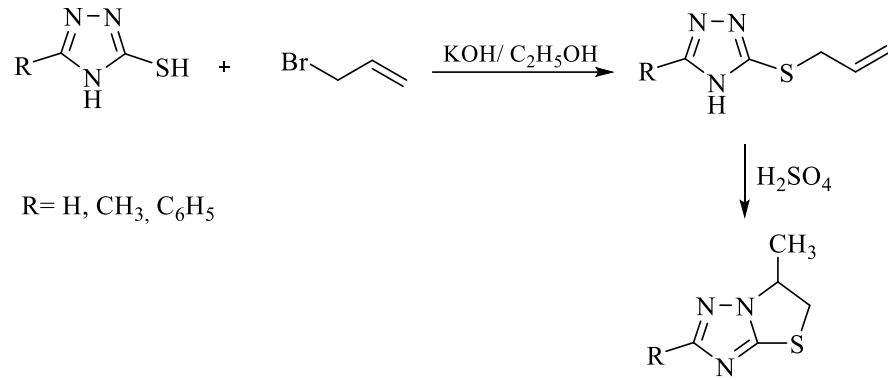
Ali ve arkadaşları (126), 3-alkil/3-aril/3-heteroaril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin metanol içerisinde sodyum metoksit varlığında 1,2-dibromoetan ile reaksiyonu sonucu tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol ve 1,3-dibromopropan ile reaksiyonu sonucunda 1,2,4-triazolo[5,1-*b*]-1,3-tiyazin türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.28.).



R= Alkil, aril, heteroaril

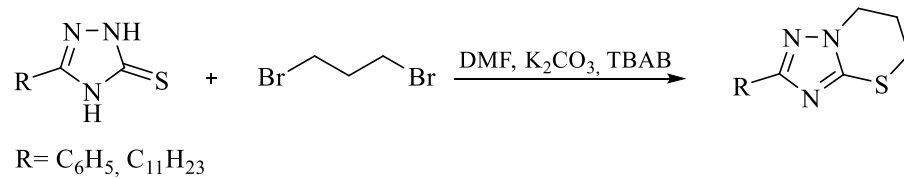
**Şekil 2.28.** 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin dibromoalkanlar ile sodyum metoksit varlığında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu.

Heravi ve arkadaşları (127), 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin allil bromür ile etanolik potasyum hidroksit ortamında reaksiyona sokulması sonucunda S-alkilasyon ürünlerini sentezlemiştir. Elde edilen bu ara ürünler silika jel üzerine adsorbe edilmiş sülfürik asit varlığında 6-süstitüe-5,6-dihidro-tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol türevlerine başarıyla dönüştürülmüştür (Şekil 2.29).



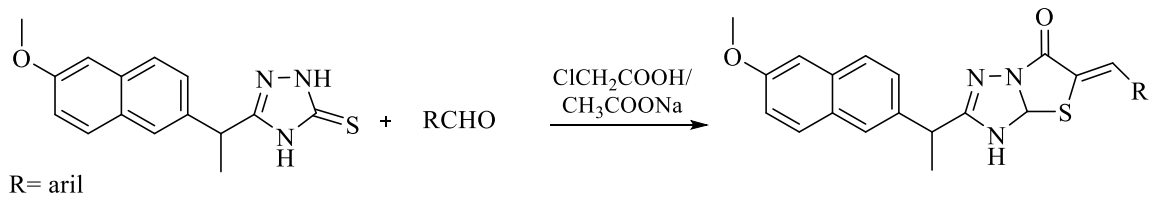
**Şekil 2.29.** 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyolün önce allil bromür ardından sülfürik asit ile reaksiyonu.

Oufkir ve arkadaşları (128), 3-fenil- ve 3-undesil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun 1,3-dibromopropan ile DMF içerisinde tetrabütülamonyum bromür (TBAB) ve potasyum karbonat varlığında oda sıcaklığında kondenzasyon reaksiyonu sonucu S-alkilasyon ürünü üzerinden intramoleküler siklizasyon basamaklarını takiben 3-fenil- ve 3-undesil-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazolin bileşiklerini kazanmışlardır (**Şekil 2.30.**).



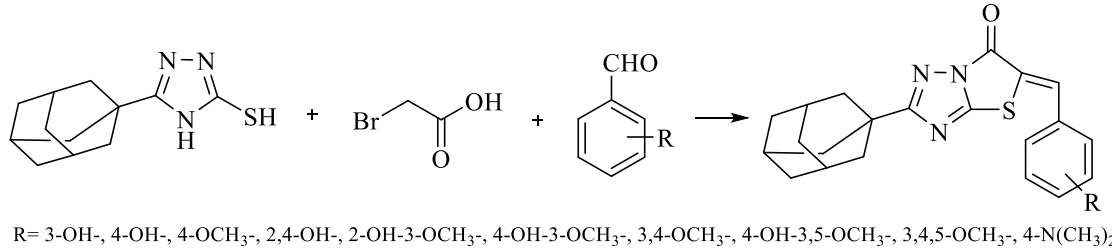
**Şekil 2.30.** 3-Fenil ve 3-undesil-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin TBAB ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında 1,3-dibromopropan ile reaksiyonu.

Tozkoparan ve arkadaşları (107), 3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin kloroasetik asit ve susuz sodyum asetat eşliğinde çeşitli benzaldehytler ile asetik asit ve asetik anhidrit karışımı içerisinde tek kap (one-pot) reaksiyonu sonucunda 5-sübstitüe benziliden-tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-6(5*H*)-on bileşiklerinin elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.31.**).



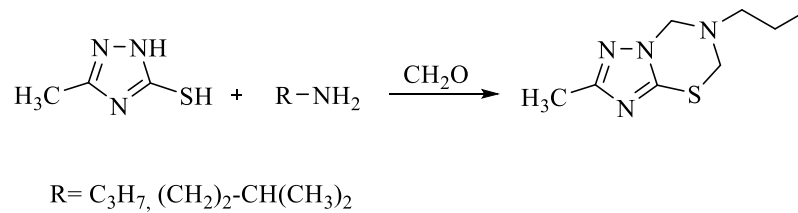
**Şekil 2.31.** 3-[1-(6-Metoksi-2-naftil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun kloroasetik asit ve benzaldehytler ile reaksiyonu.

Benzer bir halka siklizasyon reaksiyonunu Tratat ve arkadaşları (129), 3-adamantil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol'ün asetik anhidrit içerisinde sodyum asetat varlığında bromoasetik asit ve çeşitli benzaldehitlerle reaksiyonu sonucu gerçekleştirmişlerdir (**Şekil 2.32.**).



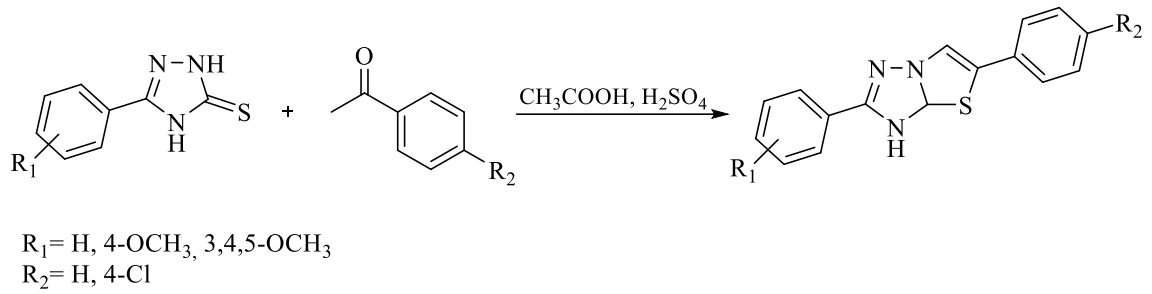
**Şekil 2.32.** 3-Adamantil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolün bromoasetik asit ve çeşitli benzaldehitlerle verdiği reaksiyon.

Hozien ve arkadaşları (130), 3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolün formaldehit, propil ve izopentil aminler ile etanol ortamında oda sıcaklığında tek kapta yürütülen *Mannich reaksiyonu* sonucunda 2-metil-6-sübstitüe-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]-1,3,5-tiyadiazin türevlerinin elde edildiğini bildirmiştir (**Şekil 2.33.**).



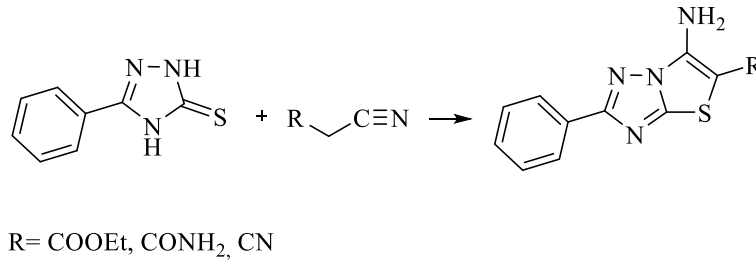
**Şekil 2.33.** 3-Metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolün primer alifatik aminlerle olan *Mannich* reaksiyonu.

El-Sherief ve arkadaşları (131), 3-(sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin çeşitli asetofenonlar ile birkaç damla derişik sülfürik asit içeren asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmasıyla tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiğini bildirmiştir (**Şekil 2.34.**).



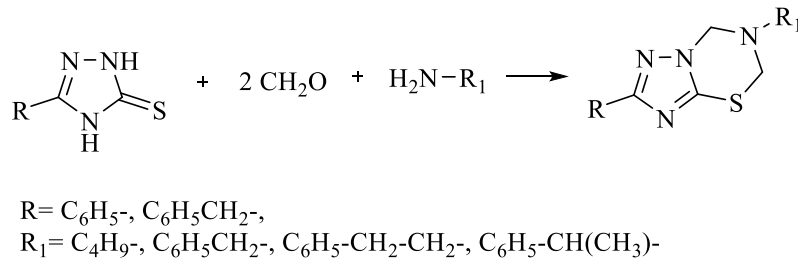
**Şekil 2.34.** 3-(Süstitüe fenil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonun çeşitli asetofenonlar ile asetik asit içerisinde yürüyen reaksiyonları.

El-Sherief ve arkadaşları (132) bir başka çalışmada 3-fenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonun aktif metilen grubu içeren etil siyanoasetat, siyanoasetamit ve malononitril gibi siyano bileşikleri ile asetik asit içerisinde reaksiyonu sonucunda 5-amino-2-fenil-6-süstitüe-1,3-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.35.).



**Şekil 2.35.** 3-Fenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyonun aktif metilen grubu içeren siyano bileşikleri ile olan reaksiyonu.

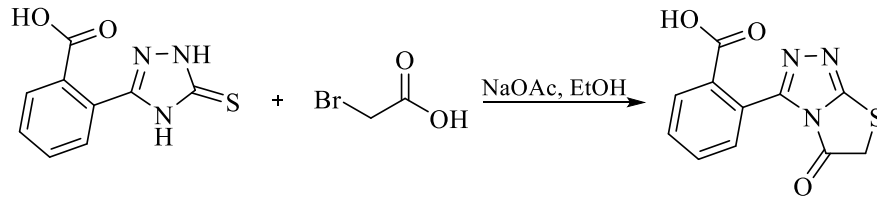
Sert-Özgür ve arkadaşları (133), 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinden hareketle uygun aminlerin eşdeğer miktarları ve iki eşdeğer formaldehit varlığında absöü etanol içerisinde gerçekleştirilen *bisMannich* reaksiyonu sonucunda 2,6-disüstitüe-5H-1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazinleri sentezlediklerini belirtmişlerdir (Şekil 2.36.).



**Şekil 2.36.** Uygun aminler ve formaldehit varlığında 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonun verdiği reaksiyon.

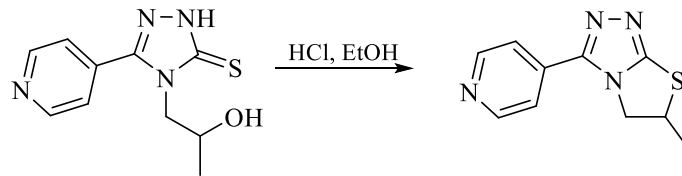
#### 4- ve 5- numaralı konumlar üzerinden yürüyen kondenzasyon reaksiyonları

Yuan ve arkadaşları (134), 3-(2-karboksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun etanol içerisinde oda sıcaklığında sodyum asetat varlığında bromoasetik asitle 80 °C’de 6 saat süreyle ısıtılması sonucunda 2-(5-okso-5,6-dihidro-tiyazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit bileşiğinin elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.37.**).



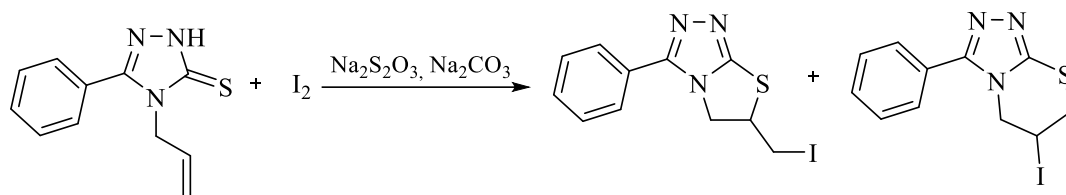
**Şekil 2.37.** 3-(2-Karboksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun bromoasetik asit ile reaksiyonu.

Gobis ve arkadaşları (135), 4-(2-hidroksipropil)-3-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun etanol ve derişik hidroklorik asit karışımında belli bir süre ısıtılmasıyla 6-metil-3-(piridin-4-il)-5,6-dihidrotiyazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazol bileşiğinin sentezlendiğini bildirmiştir (**Şekil 2.38.**).



**Şekil 2.38.** 4-(2-Hidroksipropil)-3-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun etanol ve derişik hidroklorik asit karışımında gerçekleşen reaksiyonu.

Kim ve Shmygarev (136), 4-allyl-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun diklorometandaki çözeltisine süblime iyot ilave ederek gerçekleştirdikleri reaksiyon sonucunda elde edilen katının siklizasyon ürünlerinin bir karışımı olduğunu belirlemiş, kolon kromatografisi ile yapılan ayırım sonucunda 6-(iyodometil)-3-fenil 5,6-dihidrotiyazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazol ve 6-iyodo-3-fenil-6,7-dihidro-5*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3-tiyazin bileşiklerinin oluştuğunu bildirmiştir (**Şekil 2.39.**).

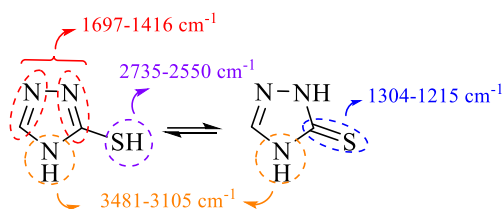


**Şekil 2.39.** 4-Allil-3-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tiyonun iyot ile reaksiyonu.

### 2.2.3. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Spektral Özellikleri

#### IR Spektrumları

3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin alınan IR spektrumlarında molekül içerisindeki farklı fonksiyonel gruplara ait titreşim hareketlerini temsil eden karakteristik piklerin gözlendiği belirlenmiştir. Bu türevlerin IR spektrumlarında  $3481-3105\text{ cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim titreşimleri ( $72,137-140$ ),  $1697-1416\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=N gerilim titreşimleri ( $72,137,139,140$ ),  $1304-1215\text{ cm}^{-1}$  aralığında C=S gerilim titreşimleri ( $72,137,138,140$ ) gözlenmiştir. Bununla birlikte triazol-tiyon yapısı içeren bu bileşiklerin tiyon-tiyol tautomerisi göstermeleri nedeniyle IR spektrumlarında ayrıca  $2735-2550\text{ cm}^{-1}$  aralığında -SH gerilim titreşimleri de ( $72,141,142$ ) tespit edilmiştir (Şekil 2.40.).

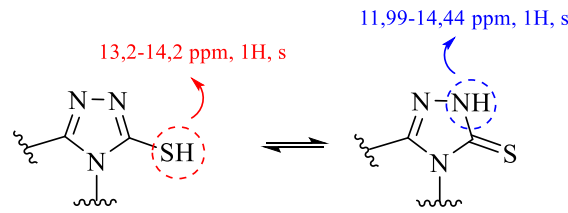


**Şekil 2.40.** 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının IR spektrumlarında görülen bantlar.

#### $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

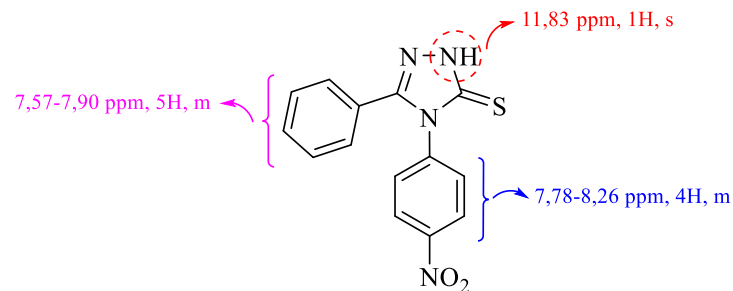
3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin tiyon-tiyol tautomerisi göstermeleri nedeniyle elde edilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları bileşiklerin çözeltide baskın olarak bulunan tautomerik formuna bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Tiyol formunda 1 numaralı konumda bulunan azot atomu proton taşımadığından herhangi bir pik vermesi beklenmez. Buna karşılık 5 numaralı konumda bulunan -SH protonuna

ait karakteristik bir sinyalin gözlenmesi beklenir. Nitekim incelenen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında dimetilsülfoksit (DMSO) çözücüsü kullanıldığında 5 numaralı konumda bulunan -SH protonu 13,2-14,2 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir (143–146). Öte yandan tiyon formunda elde edilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında 1 numaralı konumda bulunan azot atomunun taşıdığı protona ait sinyalin spektrumda gözlenmesi beklenmektedir. İncelenen spektrumlarda söz konusu azot atomuna ait protonun 11,99-14,44 ppm aralığında singlet olarak gözlendiği tespit edilmiştir (147–149) (Şekil 2.41.).



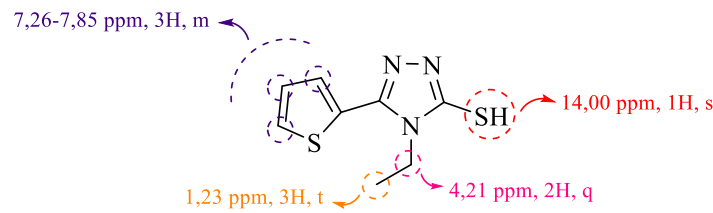
**Şekil 2.41.** 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların tiyon-tiyol formunda  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.

Beyzaei ve arkadaşları (137) tarafından sentezlenen 4-(4-nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiğin DMSO içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda halkada bulunan N-H protonu 11,83 ppm’de 1H integralinde singlet olarak gözlenmiştir. Fenil halkasında bulunan protonlar 7,57-7,90 ppm aralığında 5H integralinde multipler, nitro ile sübstitüe aromatik halka protonlarının ise 7,78-8,26 ppm aralığında 4H integralinde multipler olarak gözlendiği belirtilmiştir (Şekil 2.42.).



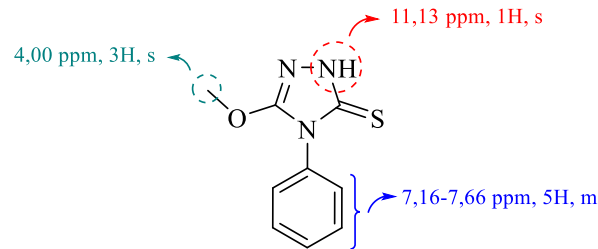
**Şekil 2.42.** 4-(4-Nitrofenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.

Koparır ve arkadaşları (150) tarafından sentezlenen 4-etil-3-(2-tiyenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiğin tiyon-tiyol tautomerizmine sahip olması nedeniyle DMSO ortamında kaydedilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda -SH protonu 14,00 ppm'de 1H integralinde singlet şeklinde görülmüştür. Aromatik tiyofen halkasına ait protonlar 7,26-7,85 ppm aralığında 3H integralinde multipler şeklinde belirlenmiştir. Ayrıca 4 numaralı konumdaki azot atomuna bağlı etil grubuna ait protonlar ise sırasıyla 1,23 ppm'de 3H integralinde triplet ve 4,21 ppm'de 2H integralinde quartet olarak gözlenmiştir (Şekil 2.43.).



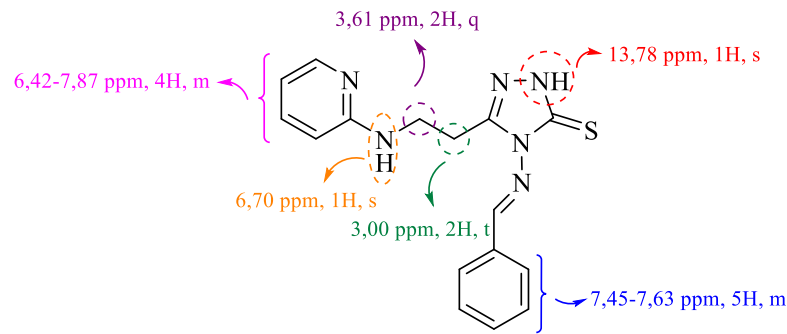
**Şekil 2.43.** 4-Etil-3-(2-tiyenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.

Alasmoum ve arkadaşları (151) tarafından sentezlenen 3-metoksi-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiğin DMSO ortamında kaydedilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda halkada bulunan N-H protonu 11,13 ppm'de 1H integralinde singlet olarak belirlenmiştir. Fenil halkasında bulunan protonların 7,16-7,66 ppm aralığında 5H integralinde multipler olarak ve 3 numaralı konumda bulunan metoksi grubuna ait protonların 4,00 ppm'de 3H integralinde singlet olarak görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 2.44.).



**Şekil 2.44.** 3-Metoksi-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.

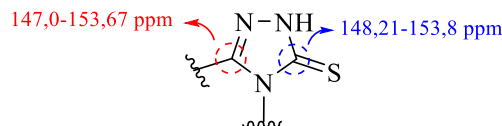
Sermuksnyte ve arkadaşları (138) tarafından sentezlenen 4-(benzilidenamino)-3-(2-(piridin-2-ilamino)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiğin DMSO ortamında kaydedilen  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda halkada bulunan N-H protonunun 13,78 ppm'de 1H integralinde singlet, piridinde bulunan aromatik protonların 6,42-7,87 ppm aralığında 4H integralinde multipler, fenil halkasına ait aromatik protonların 7,45-7,63 ppm aralığında 5H integralinde multipler olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca ara zincirde bulunan metilen protonlarının 3,00 ppm'de 2H integralinde triplet ve 3,61 ppm'de 2H integralinde quartet olarak gözlemlendiği, bu zincirin bağlı olduğu N-H protonunun ise 6,70 ppm'de 1H integralinde singlet olarak görüldüğü bildirilmiştir (**Şekil 2.45**).



**Şekil 2.45.** 4-(Benzilidenamino)-3-(2-(piridin-2-ilamino)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda belirlenen kimyasal kayma değerleri.

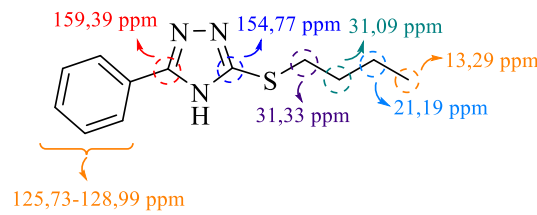
### $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumları

3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin incelenen  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında 3 numaralı karbon atomunun 147,0-153,67 ppm aralığında 5 numaralı karbon atomunun ise 148,21-153,8 ppm aralığında gözlemlendiği belirlenmiştir (152–154) (**Şekil 2.46**).



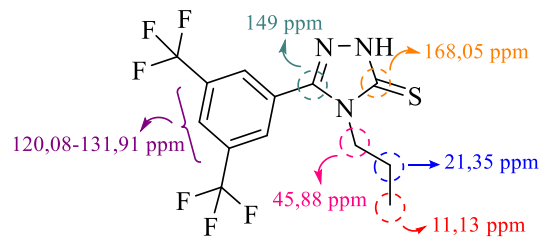
**Şekil 2.46.** 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında alınan kimyasal kayma değerleri.

Fateev ve arkadaşları (155) tarafından sentezlenen 5-(bütildiyo)-3-fenil-4*H*-1,2,4-triazol türevi bileşiğin DMSO ortamında kaydedilen  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda triazol halkasına ait 3 numaralı karbon atomunun 159,39 ppm'de, 5 numaralı karbon atomunun ise 154,77 ppm'de sinyal verdiği belirlenmiştir. Yapıda bulunan fenil halkasına ait karbon atomlarının 125,73-128,99 ppm aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca 5 numaralı konumda yer alan kükürt atomuna bağlı bütildiyo grubuna ait karbon atomlarının ise sırasıyla 31,33, 31,09, 21,19 ve 13,29 ppm'de pik verdiği belirtilmiştir (**Şekil 2.47.**).



**Şekil 2.47.** 5-(Bütildiyo)-3-fenil-4*H*-1,2,4-triazolün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.

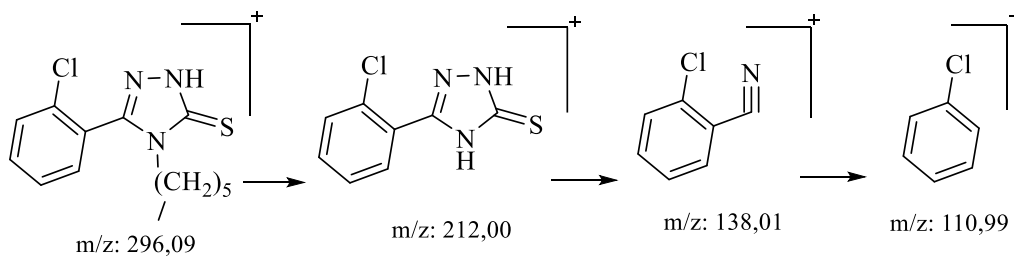
Dinçel ve arkadaşları (156) tarafından sentezlenen 3-[3,5-bis(triflorometil)fenil]-4-propil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun DMSO içerisinde kaydedilen  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda aromatik halkada bulunan karbon atomlarının 120,08-131,91 ppm aralığında sinyal verdiği belirlenmiştir. Triazol halkasına ait 3 numaralı karbon atomunun 149,00 ppm'de, 5 numaralı karbon atomunun ise 168,05 ppm'de pik verdiği gözlenmiştir. Ayrıca 4 numaralı konumdaki azot atomuna bağlı propil grubuna ait karbon atomlarının ise sırasıyla 45,88, 21,35 ve 11,13 ppm'de gözlemlendiği belirtilmiştir (**Şekil 2.48.**).



**Şekil 2.48.** 3-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-4-propil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.

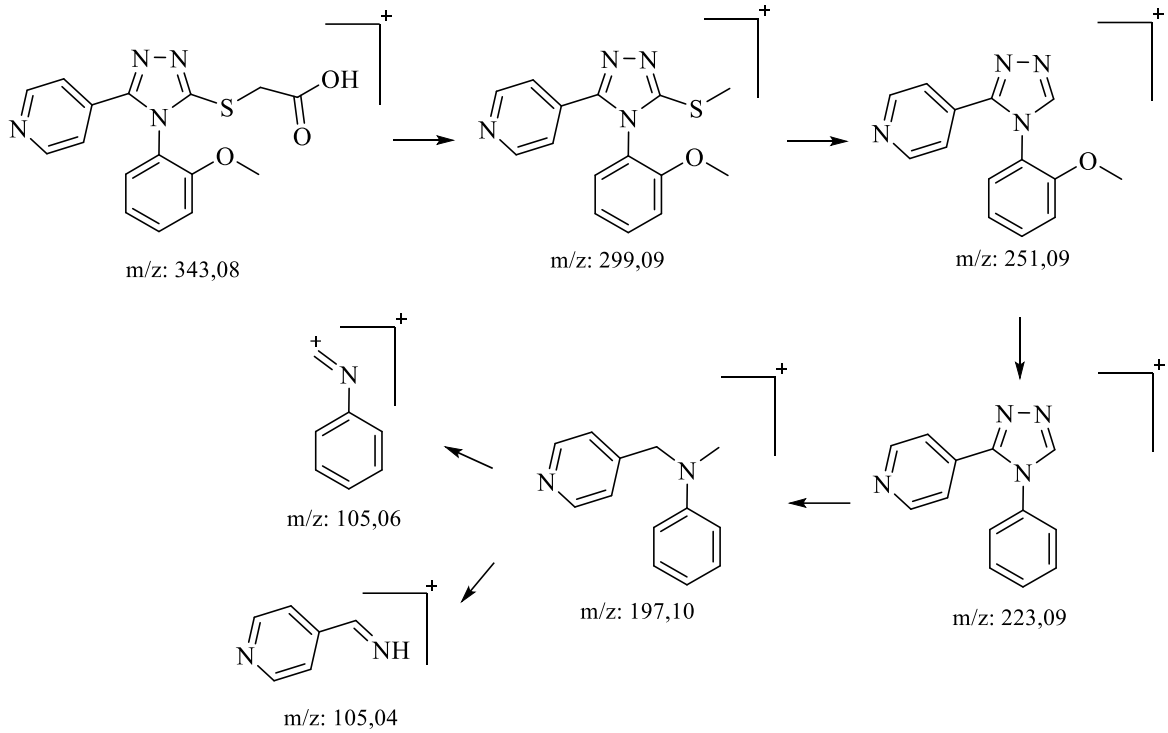
### Kütle spektrumları

3-(2-Klorofenil)-4-heksil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin ESI-TOF-MS analizinde m/z: 296,09 değerinde moleküler iyon piki gözlenmiştir. Ardından yapıdan heksil grubunun ayrılması ile m/z: 212,00 değerinde bir parçalanma iyonunun oluştuğu belirlenmiştir. Devam eden parçalanma sürecinde triazol halkasının parçalanmasına bağlı olarak m/z: 138,01 değerinde bir iyon piki tespit edilmiştir. Son aşamada ise yapıdan -HCN eliminasyonu gerçekleşmiş ve buna karşılık m/z: 110,99 değerinde bir iyon piki gözlenmiştir (157) (Şekil 2.49.).



**Şekil 2.49.** 3-(2-Klorofenil)-4-heksil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun ESI-TOF-MS analizinde görülen parçalanma pikleri.

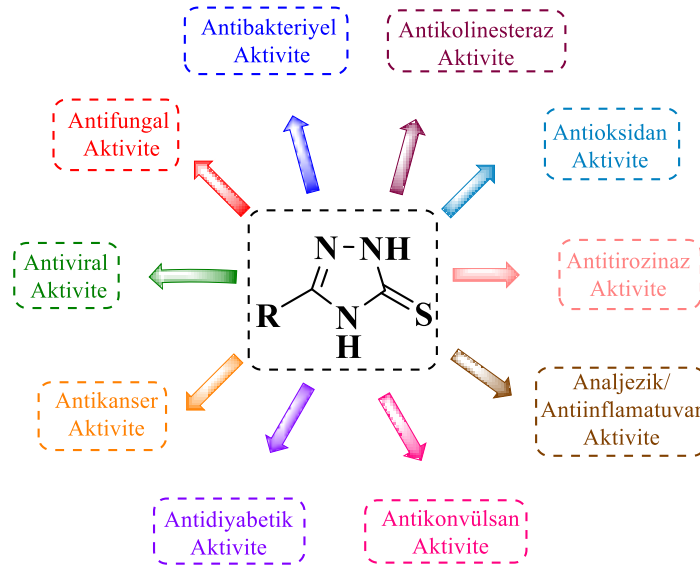
2-[(4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik asit bileşiğinin HPLC-MS analizinde moleküler iyon piki m/z: 343,08 olarak gözlenmiştir. Yapıdan karboksilik asit grubunun ayrılması sonucunda m/z: 299,09 değerinde bir iyon oluştuğu bildirilmiştir. Devam eden parçalanma sürecinde metiltiyo grubunun ayrılmasıyla m/z: 251,09 iyonu oluşmuştur. Bunu takiben fenil halkasının 2 numaralı konumunda bulunan metoksi grubunun ayrılması sonucu m/z: 223,09 değerinde bir iyon oluştuğu belirlenmiştir. Triazol halkasının parçalanmasıyla m/z 197,10 iyonu gözlenmiş; devam eden parçalanma basamaklarında m/z: 105,06 ve m/z: 105,04 değerlerinde iyon pikleri tespit edilmiştir (158) (Şekil 2.50.).



**Şekil 2.50.** 2-[(4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik asit bileşiğinin HPLC-MS analizinde görülen parçalanma ürünleri.

#### 2.2.4. 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Farmakolojik Özellikleri

3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon içeren bileşiklerin potansiyel antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, antitirozinaz, antikonvülsan, antidiyabetik, antikolinesteraz, antikanser ve analjezik/antiinflamatuvar özellikler sergilemesi bu bileşiklerin medisinal kimyada önemli bir yer edinmesini sağlamıştır (159) (**Şekil 2.51.**). Bu tez çalışması kapsamında 2005-2025 yılları arasında yayımlanmış 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini konu alan araştırma makaleleri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ayrıca bu alanda çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilen araştırmalar da ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

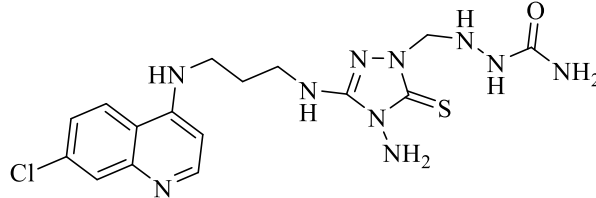


**Şekil 2.51.** 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının biyolojik özellikleri.

### Antibakteriyel Aktiviteleri

Thakur ve arkadaşları (160), yeni ve etkili antibakteriyel bileşikler sentezlemek amacıyla 3 numaralı konumdan sübstitüe bir alifatik köprü aracılığı ile triazol-tiyon ve 4-aminokinolin halkasını birleştirerek 4-amino-3-[3-(7-klorokinolin-4-ilamino)propilamino-sübstitüe metil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon içeren bileşikler elde etmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin antibakteriyel potansiyelleri, dilüsyon yöntemiyle gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri esas alınarak ve siprofloksasin referans kabul edilerek değerlendirilmiştir. Sonuçlar, test edilen 2-((4-amino-3-((3-((7-klorokinolin-4-il)amino)propil)amino)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)hidrazin-1-karboksamidin (**Bileşik 15**) *Escherichia coli*'ye karşı 3,125 µg/mL konsantrasyonda güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bileşik, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus cereus*'a karşı sırasıyla 6,25, 12,5 ve 3,125 µg/mL konsantrasyonlarda benzer düzeyde aktivite sergilemiştir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Proteus vulgaris*'e karşı ise sırasıyla 50, 12,5 ve 12,5 µg/mL konsantrasyonlarda hafif ile orta düzeyde aktivite gözlenmiştir.

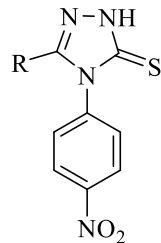
Yapı-aktivite ilişkisi değerlendirmeleri, alifatik yan zincir taşıyan türevlerin aromatik zincir taşıyan türevlere kıyasla daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca molekül yapısındaki elektronegatif atom sayısının artmasının lipofiliteyi artırarak antibakteriyel aktivitenin güçlenmesine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. (**Şekil 2.52.**)



Bileşik 15

**Şekil 2.52.** Bileşik 15'in kimyasal yapısı.

Beyzaei ve arkadaşları (137), çeşitli süstitüe aril hidrazit ve izotiyosiyanatların reaksiyonu ile 3-süstitüe-4-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısında bir dizi bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler farklı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı referans bileşik olan gentamisin ile MİK ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. 1,2,4-triazol halkasının 4 numaralı konumunda 4-nitrofenil süstitüenti içeren bileşiklerin 3 numaralı konumunda 4-nitrofenil süstitüenti içeren bileşiklere göre daha yüksek aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Etkinliği test edilen tüm bakterilerde 4-(4-nitrofenil)-3-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 16b**) bileşiği antibakteriyel aktivite göstermesine rağmen en iyi sonuçlar 3-(4-hidroksifenil)-4-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 16a**) tarafından kaydedilmiştir (**Şekil 2.53.**)

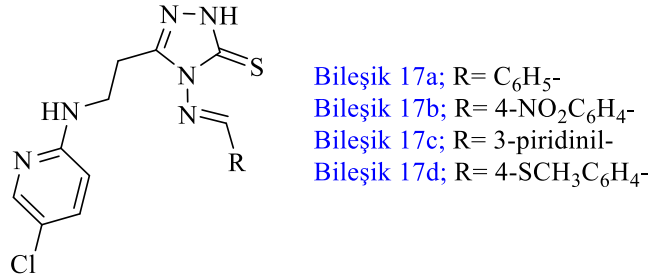


Bileşik 16a; R= 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
Bileşik 16b; R= 4-piridinil

**Şekil 2.53.** Bileşik 16a ve Bileşik 16b'nin kimyasal yapıları.

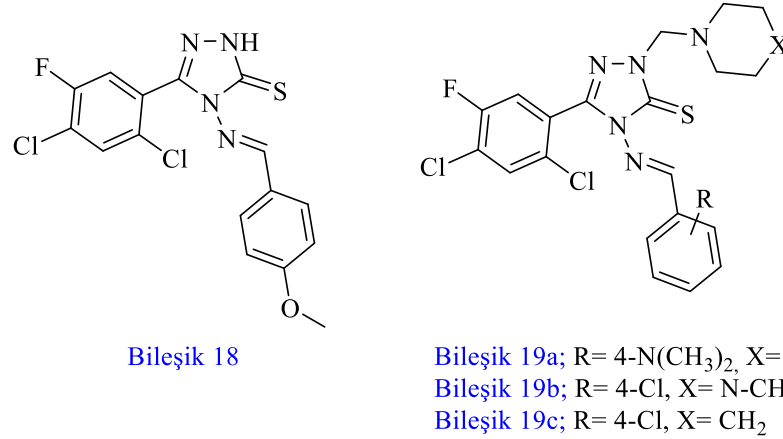
Sermuksnyte ve arkadaşları (138), sentezledikleri 4-(fenil/4-nitrofenil/piridin-3-il/4-metiltiyofenil)benzilidenamino-3-(2-((5-kloropiridin-2-ilamino)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

ve *Micrococcus luteus* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel özellikleri açısından agar difüzyon yöntemi ve seri seyreltme yöntemi ile değerlendirmişlerdir. **Bileşik 17a**, **Bileşik 17b**, **Bileşik 17c**, **Bileşik 17d** (MİK= 3,9 µg/mL), *Micrococcus luteus* suşuna karşı referans bileşik olan vankomisin (MİK= 7,8 µg/mL) ile karşılaştırıldığında daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir (**Şekil 2.54**).



**Şekil 2.54.** Bileşik 17a-d'nin kimyasal yapıları.

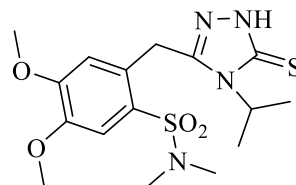
Karthikeyan ve arkadaşları (161), sentezledikleri bileşikleri disk difüzyon yöntemi kullanarak *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı referans bileşik olan siprofloksasine kıyasla değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar test edilen bileşiklerin orta-iyi derecede bakteri inhibisyonu sergilediğini ortaya koymuştur. (*E*)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-4-((4-metoksibenziliden)amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 18**), (*E*)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-4-((4-(dimetilamino)benziliden)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 19a**), (*E*)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-4-((4-klorobenziliden)amino)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 19b**) ve (*E*)-3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-4-((4-klorobenziliden)amino)-2-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 19c**) test edilen tüm bakteri türlerine karşı yüksek bir inhibisyon göstermiştir (**Şekil 2.55**).



**Şekil 2.55.** Bileşik 18 ve Bileşik 19a-c'nin kimyasal yapıları.

### Antifungal Aktiviteleri

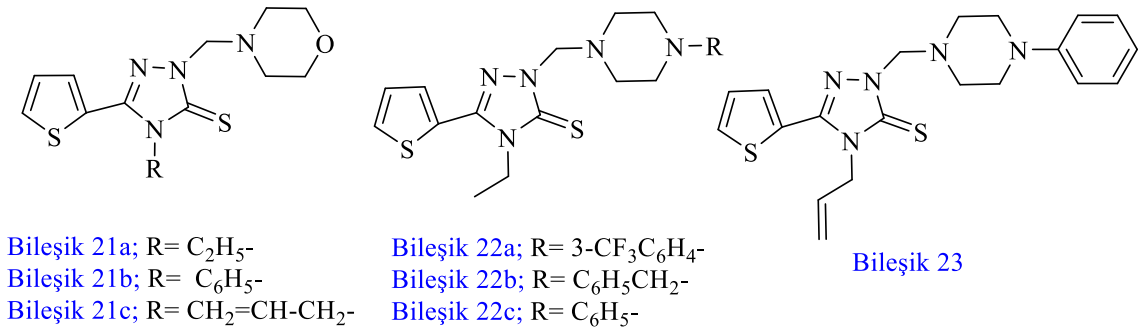
Zoumpoulakis ve arkadaşları (139), sülfonamid çekirdeği ve triazol-tiyon halkasını birleştirerek 2-((4-süstitüe-5-tiyokso/okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4,5-dimetoksi-*N,N*-dimetilbenzen sülfonamid yapısında bir seri bileşik grubu sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler *in vitro* antifungal aktivite açısından değerlendirilmiş, umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Test edilen tüm bileşikler 0,01-0,27 µmol/ml MİK ve 0,06-0,50 µmol/ml minimum fungisidal konsantrasyon (MFC) değerleriyle ticari antifungal bileşikler olan 0,32-0,64 µmol/ml MİK değeri ve 0,64-0,80 µmol/ml MFC değerine sahip bifonazol ile 0,38-4,75 µmol/ml MİK değeri ve 0,95-5,70 µmol/ml MFC değerine sahip ketokonazolden daha yüksek antifungal aktivite göstermiştir. Sülfonamid-triazol bileşikleri karşılaştırılan referans mikotiklere kıyasla 10-70 kat daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu bileşikler arasında 2-((4-izopropil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4,5-dimetoksi-*N,N*-dimetilbenzen sülfonamidin (**Bileşik 20**), en düşük MİK ve MFC değerleri ile diğer türevler arasından en güçlü antifungal aktiviteyi sergilediği bildirilmiştir (**Şekil 2.56.**).



Bileşik 20

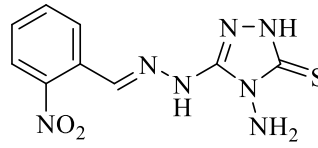
**Şekil 2.56.** Bileşik 20'nin kimyasal yapısı.

Koparı ve arkadaşları (150), 4-(etil/fenil/allil)-1-(morfolinometil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon, 4-etil-1-((4-(3-triflorometilfenil/benzil/fenil/piperazin-1-il)metil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 4-allil-1-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-3-(tiyofen-2-il)-4,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bir dizi triazol-tiyon *Mannich* bazını sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel etkileri, seri plak seyreltme yöntemiyle belirlenen MİK değerleri esas alınarak değerlendirilmiştir. Test edilen türevler arasında **Bileşik 21a**, **Bileşik 21b**, **Bileşik 21c**, **Bileşik 22a**, **Bileşik 22b**, **Bileşik 22c** ve **Bileşik 23** referans ilaçlar ile karşılaştırıldığında incelenen suşlara karşı 1,56-25 µg/mL konsantrasyonda iyi bir inhibisyon göstermiştir. Bu türevlerden **Bileşik 21a**, **Bileşik 21b** ve **Bileşik 21c**'nin değerlendirilen türlere kıyasla 1,56-3,12 µg/mL konsantrasyonda güçlü aktivite sergilediği bildirilmiştir. Bu nedenle tiyofil, fenil, etil ve benzil gruplarına ek olarak morfolin ve piperazin gruplarının varlığının bileşiklerin yüksek antifungal aktivitesi için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (**Şekil 2.57**).



**Şekil 2.57.** Bileşik 21a-c, Bileşik 22a-c ve Bileşik 23'ün kimyasal yapıları.

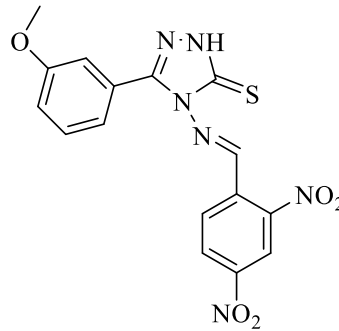
Joshi ve arkadaşları (162), (*E*)-4-amino-3-[*N'*-(2-nitrobenziliden)-hidrazino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısına sahip **Bileşik 24**'ün dört patojenik mantar türüne karşı antifungal etkinliğini *in vitro* koşullarda incelemiştir. **Bileşik 24**'ün *Candida albicans*'a karşı 6,25 µg/mL MİK değeri ve 14 mm'lik net bir inhibisyon bölgesi ile en yüksek aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir. Bileşiğin gözlenen antifungal aktivitesini açıklayabilmek amacıyla CYP51 enziminin (PDB kodu: 1EA1) aktif bölgesinde *in silico* moleküler kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Söz konusu bileşikteki triazol halkası ve hidrazino grubunun molekülün seçilen proteinin aktif bölgesi ile etkileşiminde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (**Şekil 2.58**).



Bileşik 24

**Şekil 2.58.** Bileşik 24'ün kimyasal yapısı.

Wu ve arkadaşları (163), farklı sübstitüentlere sahip benzoik asitten hareketle sentezledikleri *schiff* bazlarının antifungal aktivitelerini *Wheat gibberellic*, *Physalospora piricola*, *Pythium solani*, *Glomerella cingulata*, ve *Maize rough dwarf bacteria* türlerine karşı değerlendirmişlerdir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları, (*E*)-4-((2,4-dinitrobenziliden)amino)-3-(3-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 25**) bileşiğinin diğer türevlerden daha geniş bir antifungal aktivite spektrumuna sahip olduğunu göstermiştir. **Bileşik 25**, *Wheat gibberellic*'e karşı (EC<sub>50</sub>= 11,16 mg/L) mükemmel antifungal aktivite göstermiştir (**Şekil 2.59**).

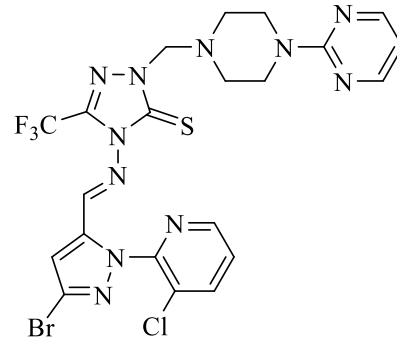


Bileşik 25

**Şekil 2.59.** Bileşik 25'in kimyasal yapısı.

Fan ve arkadaşları (164), 4-(((3-bromo-1-(3-kloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metilen)amino)-3-sübstitüe-2-((4-sübstitüe piperazin-1-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon içeren bir seri bileşik sentezlemiştir. Yapılan biyolojik aktivite testleri sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin çoğunun *Magnaporthe oryzae*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea* ve *Fusarium verticillioides* gibi patojenik mantarlara karşı *in vitro* fungisidal aktiviteye sahip olduğunu ve (*E*)-4-(((3-bromo-1-(3-kloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)metilen)amino)-2-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-(trifloro metil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 26**) 0,2 mg/mL konsantrasyonda

*Sclerotinia sclerotiorum*'a karşı orta-iyi düzeyde *in vivo* fungisidal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.60.**).

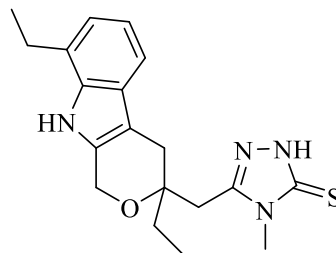


Bileşik 26

**Şekil 2.60.** Bileşik 26'nın kimyasal yapısı.

### Antiviral Aktiviteleri

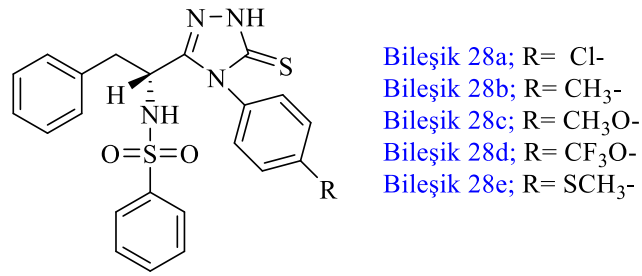
Çıkla-Süzgün ve arkadaşları (72), etodolak bileşiğinin triazol-tiyon halkası ile türevlendirilmesi sonucu elde edilen bileşiklerin Hepatit C virüsüne ait NS5B RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre etodolak triazol türevlerinin 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda yaklaşık %50 inhibisyon gösterdiği ve  $\text{IC}_{50}$  değerlerinin 14,0-26,0  $\mu\text{M}$  aralığında olduğu belirlenmiştir. En yüksek inhibitör etkinin 14,8  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değeriyle metil sübstitüenti taşıyan 3-((3,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-3-il)metil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 27**) tarafından gösterildiği belirtilmiştir (**Şekil 2.61.**).



Bileşik 27

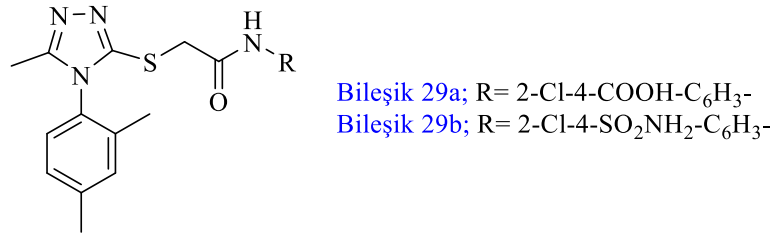
**Şekil 2.61.** Bileşik 27'nin kimyasal yapısı.

Başaran ve arkadaşları (140), 3-((2-fenil-1-fenilsülfonamido)etil)-4-(4-(kloro/metil/metoksi/triflorometoksi/metiltiyofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısında bir dizi bileşik sentezlemiş ve bu bileşikleri farklı suşlar dahil olmak üzere çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı (Influenza A virus, Influenza B virus, Varicella-Zoster virus, Human cytomegalovirus) *in vitro* antiviral aktiviteleri açısından taramıştır. Test sonuçları sentezlenen bileşiklerin R konfigürasyonlarının influenza A virüsüne karşı umut verici olduğunu, S konfigürasyonuna sahip bileşiklerin ise herhangi bir aktivite göstermediğini bildirmiştir. **Bileşik 28a** ( $EC_{50}= 6,5 \mu M$ ), **Bileşik 28b** ( $EC_{50}= 6,1 \mu M$ ), **Bileşik 28c** ( $EC_{50}= 2,4 \mu M$ ), **Bileşik 28d** ( $EC_{50}= 1,6 \mu M$ ) ve **Bileşik 28e**'nin ( $EC_{50}= 1,7 \mu M$ ) referans bileşik olan ribavirin ( $EC_{50}= 8 \mu M$ ) ile karşılaştırıldığında influenza A virüsünün H1N1 alt tipine karşı güçlü aktivite gösterdiği belirtilmiştir (**Şekil 2.62.**).



**Şekil 2.62.** Bileşik 28a-e'nin kimyasal yapıları.

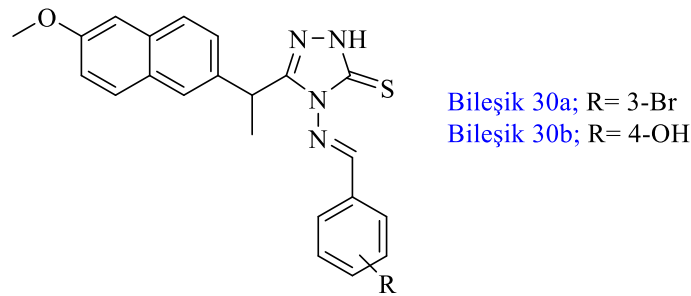
Fraczek ve arkadaşları (165), temel yapısı triazol-tiyon halkası olan iki farklı bileşik sınıfı sentezlemiş ve bu bileşikleri HIV virüsüne karşı antiviral aktiviteleri açısından taramıştır. Elde edilen bulgular, referans bileşik nevirapin ( $IC_{50} = 0,7 \mu M$ ) ile karşılaştırıldığında,  $0,3 \mu M$   $IC_{50}$  değerine sahip 3-kloro-4-(2-((4-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamido)benzoik asit (**Bileşik 29a**) ile  $0,7 \mu M$   $IC_{50}$  değerine sahip *N*-(2-kloro-4-sülfamoilfenil)-2-((4-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamidin (**Bileşik 29b**) HIV-1 non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri olarak dikkate değer bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (**Şekil 2.63.**).



Şekil 2.63. Bileşik 29a ve Bileşik 29b'nin kimyasal yapıları.

### Antikanser Aktiviteleri

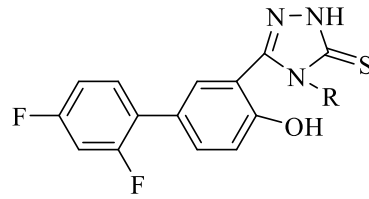
El-Husseiny ve arkadaşları (56), naproksen çekirdeğini ilgili heterosiklik halka sistemi ile türevlendirerek bir dizi yeni bileşik sentezlemiş ve elde edilen türevleri *in vitro* antiproliferatif aktiviteleri ile COX enzim inhibitör aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Aktivite sonuçları referans bileşik doksorubisin, afatinib ve selekoksib ile karşılaştırıldığında (*E*)-4-((3-bromobenziliden)amino)-3-(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 30a**) ve (*E*)-4-((4-hidroksibenziliden)amino)-3-(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 30b**) test edilen MCF-7, MDA-231, HeLa ve HCT-116 kanser hücre hatlarında en güçlü aktiviteyi gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca gerçekleştirilen *in vitro* COX enzim inhibisyon çalışmaları, **30a** ve **30b** bileşiklerinin güçlü ve selektif COX-2 inhibitör aktivite profili sergilediğini göstermiştir. **30b** bileşiği ile gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları ise bu bileşiğin COX-2 enziminin aktif bölgesinde güçlü etkileşimler kurduğunu göstermiştir (Şekil 2.64.).



Şekil 2.64. Bileşik 30a ve Bileşik 30b'nin kimyasal yapısı.

Coşkun ve arkadaşları (73), COX-2 enziminin kanser ile ilişkili süreçlerde rol oynadığından hareketle bazı yeni diflunisal tiyosemikarbazit ve 1,2,4-triazol türevi bileşik grubu sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan kolon karsinomu (HCT-

116), insan meme duktal karsinomu (T47D), ve insan embriyonik böbrek (HEK-293) hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkileri araştırılmış ve sonuçlar referans bileşik cisplatin ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. 4-(4-bromofenil)-3-(2',4'-difloro-4-hidroksi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 31a**) ve 4-(2-metoksifenil)-3-(2',4'-difloro-4-hidroksi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 31b**) HEK293 hücre hattında sitotoksik etki göstermediği, buna karşılık T47D hücre hattında belirgin sitotoksik aktivite sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca **Bileşik 31b**'nin HCT-116 hücre hattında da antiproliferatif aktivite gösterdiği saptanmıştır. Antikanser aktivite ile COX-2 inhibisyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla **Bileşik 31a** ve **Bileşik 31b** için COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerinde moleküler kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Her iki bileşiğin de COX-1'e kıyasla COX-2 izoenzimine daha yüksek afinite ve seçicilik gösterdiği belirlenmiş olup elde edilen sonuçların deneysel veriler ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.65.**).



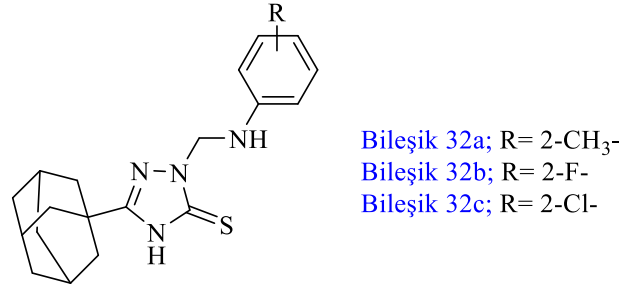
**Bileşik 31a**; R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

**Bileşik 31b**; R= 2-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

**Şekil 2.65.** Bileşik 31a ve Bileşik 31b'nin kimyasal yapısı.

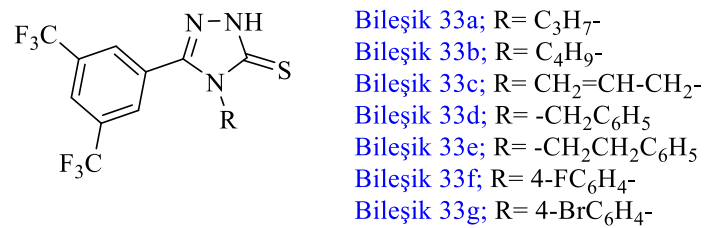
Milosev ve arkadaşları (166), 3-adamantil-1,2,4-triazol-5-tiyon başlangıç maddesinden yola çıkarak on sekiz yeni N1-*Mannich* bazını içeren 3-(adamantan-1-il)-1-(((2-(metil/floro/kloro)fenil)amino)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısında bir seri bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen tüm türevler dört insan kanser hücre hattına karşı (insan servikal adenokarsinomu hücre hattı-HeLa, kronik miyelojenöz lösemi hücre hattı-K562, insan akut promiyelositik lösemi-HL-60, insan akciğer karsinomu hücre hattı-A549) antikanser potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir. **Bileşik 32a**, **Bileşik 32b**, **Bileşik 32c** K562 ve HL-60 kanser hücre hatlarına karşı orta-iyi düzeyde sitotoksik aktivite göstermekle beraber bu bileşiklerin normal MRC-5 hücre hattına

karşı düşük toksisiteye sahip olmaları antikanser etkilerinde belirgin seçiciliklerini ortaya koymuştur (**Şekil 2.66.**).



**Şekil 2.66.** Bileşik 32a-c'nin kimyasal yapıları.

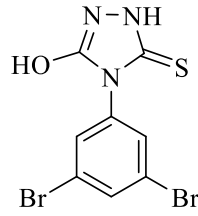
Dincel ve arkadaşları (156), A549 akciğer adenokarsinom hücrelerine ve L929 normal fare fibroblast hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirmek üzere bir dizi yeni 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-(propil/bütül/allil/benzil/fenetil/4-florofenil/4-bromofenil)-1*H*-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı taşıyan bileşik grubu sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler arasında **Bileşik 33a** (IC<sub>50</sub>= 6,5 ± 3,53 µg/mL), **Bileşik 33b** (IC<sub>50</sub>= 17 ± 4,24 µg/mL), **Bileşik 33c** (IC<sub>50</sub>= 5,16 ± 0,76 µg/mL), **Bileşik 33d** (IC<sub>50</sub>= <3,9 µg/mL), **Bileşik 33e** (IC<sub>50</sub>= 6,93 ± 1,1 µg/mL), **Bileşik 33f** (IC<sub>50</sub>=12,33 ± 1,52 µg/mL) ve **Bileşik 33g** (IC<sub>50</sub>= 4.66 ± 0,76 µg/mL) A549 hücre hattına karşı yüksek antikanser aktivite göstermiştir. **Bileşik 33b** hariç diğer bileşiklerin pozitif kontrol bileşiği olan sispaltine (IC<sub>50</sub>= 13,0 ± 2,83 µg/mL) göre daha yüksek sitotoksik aktivite sergilediği bildirilmiştir (**Şekil 2.67.**).



**Şekil 2.67.** Bileşik 33a-g'nin kimyasal yapıları.

Alasmoum ve arkadaşları (151), insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ve hepatoselüler karaciğer karsinom hücre hattı (HepG2) üzerinde gerçekleştirilen değerlendirmeler kapsamında *in vitro* antikanser aktiviteleri incelemek amacıyla bir seri bileşik sentezlemiştir. 4-(3,5-Dibromofenil)-3-hidroksi-1*H*-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 34**), MCF-7 hücre hattında 4,23 µM ve HepG2 hücre

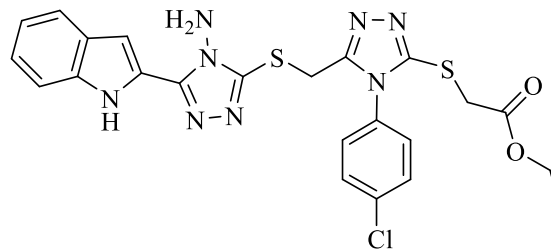
hattında 16,46  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleri ile en belirgin antiproliferatif etkiyi sergilediği belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlerin referans bileşik olan vinblastin ( $\text{IC}_{50} = 3,92 \mu\text{M}$ ) ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin önemli ölçüde S fazı hücre döngüsünü durdurmakla birlikte hem erken hem de geç aşamalarda apoptozu tetiklediği ortaya koyulmuştur. Yapılan biyokimyasal analizler **Bileşik 34**'ün % 58,5 oranında tübülün- $\beta$  polimerizasyonunu ve %31 oranında aromataz enzimini inhibe ederek bileşiğin kanser ile ilgili çoklu hedef aktivitesini doğrulamıştır. Gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları bu bileşiğin tübülün- $\beta$  polimeraz ve aromataz enzimlerinin aktif bölgelerine karşı güçlü bağlanma eğilimleri olduğunu göstermiştir (**Şekil 2.68.**).



Bileşik 34

**Şekil 2.68.** Bileşik 34'ün kimyasal yapısı.

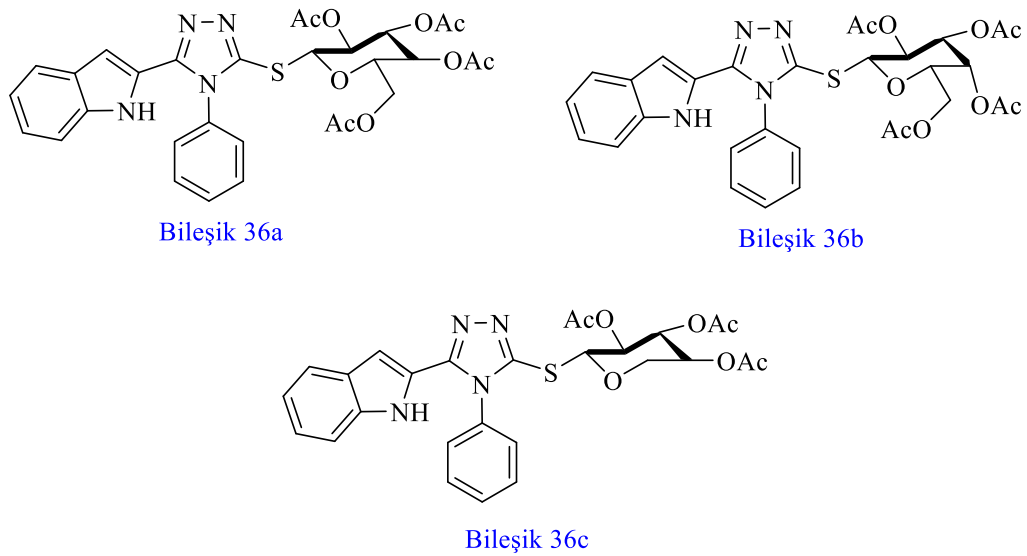
Boraei ve arkadaşları (167), akciğer karsinomu (A549 hücreleri) ve T hücre lösemisini (Jurkat hücreleri) hedef alan yeni antikanser bileşikler keşfetmek için bir dizi 5-S-süstitüe-4-amino-3-(indol-2-il)-1,2,4-triazol bileşiği sentezlemiştir. Etil 2-(((5-(((4-amino-5-(1H-indol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-4-(4-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetatın (**Bileşik 35**), hücre çoğalmasını S fazında durdurduğu ve A549 ( $\text{IC}_{50} = 11 \mu\text{M}$ ) ile Jurkat kanser hücrelerine ( $\text{IC}_{50} = 8 \mu\text{M}$ ) karşı erlotinib ( $\text{IC}_{50} = 3,5 \mu\text{M}$ ) ile karşılaştırıldığında güçlü sitotoksiste gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 2.69.**).



Bileşik 35

**Şekil 2.69.** Bileşik 35'in kimyasal yapısı.

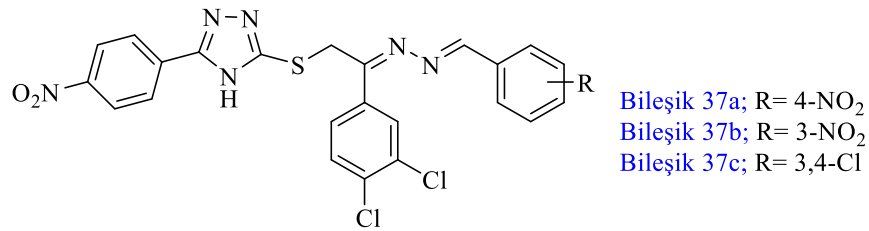
Chauhan ve arkadaşları (168), 3-(1*H*-indol-2-il)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun glikozil bromürlerle merkaptto grubundan nükleofilik sübstitüsyonuyla bir dizi indol-1,2,4-triazol tiyoglikozit bileşiği sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antikanser aktivitesi MCF-7 hücre hattına karşı *in vitro* tarama yoluyla değerlendirilmiştir. **Bileşik 36a**, **Bileşik 36b**, **Bileşik 36c** sırasıyla 150,53  $\mu$ M, 89,60  $\mu$ M ve 156,74  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerleriyle orta düzey antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bu çalışma kapsamında hücre döngüsünün ilerleyişinde görev alan ve G1-S geçişi ile DNA replikasyonunda önemli görevler üstlenen siklin-bağımlı kinaz 2 (Cyclin-dependent kinase 2, CDK2) enzimi ile moleküler kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. CDK2'nin aktivitesi normal hücrelerde sıkı bir şekilde kontrol altında tutulurken birçok kanser türünde bu regülasyonun bozulduğu ve buna bağlı olarak kontrolsüz hücre proliferasyonu, genomik instabilite ve tümör progresyonunun ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu doğrultuda gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları incelenen üç bileşiğin CDK2 enzimine karşı güçlü bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuştur (**Şekil 2.70.**).



**Şekil 2.70.** Bileşik 36a-c'nin kimyasal yapıları.

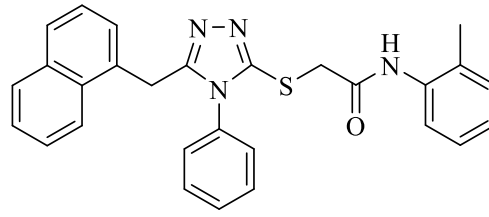
## Antidiyabetik Aktiviteleri

Khan ve arkadaşları (169), antidiyabetik özelliklerini araştırmak üzere triazol-tiyon halkası içeren 5-(((*E*)-2-(3,4-diklorofenil)-2-(((*E*)-3-nitro/4-nitro/3,4-diklorobenziliden)hidraziniliden)etil)tiyo)-3-(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol yapısında bishidrazon türevi bileşik grubu sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin antidiyabetik etki potansiyelini belirlemek için referans olarak akarboz kullanılmış, *in vitro*  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz enzim inhibitör aktiviteleri karakterize edilmiştir.  $\alpha$ -amilaz enzimi için  $0,70 \pm 0,05 \mu\text{M}$  ile  $35,70 \pm 0,80 \mu\text{M}$  ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimi için ise  $1,10 \pm 0,05 \mu\text{M}$  ile  $30,40 \pm 0,70 \mu\text{M}$  arasında değişen  $\text{IC}_{50}$  değerleriyle orta ile iyi düzeyde inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. **Bileşik 37a**, **Bileşik 37b** ve **Bileşik 37c**,  $\alpha$ -amilaza karşı sırasıyla  $1,80 \pm 0,10 \mu\text{M}$ ,  $2,10 \pm 0,10 \mu\text{M}$  ve  $0,70 \pm 0,05 \mu\text{M}$  ve  $\alpha$ -glukozidaza karşı ise sırasıyla  $1,50 \pm 0,05 \mu\text{M}$ ,  $1,70 \pm 0,10 \mu\text{M}$ ,  $1,10 \pm 0,05 \mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  değerleriyle önemli derecede aktif olduğu bulunmuştur (**Şekil 2.71.**).



**Şekil 2.71.** Bileşik 37a-c'nin kimyasal yapıları.

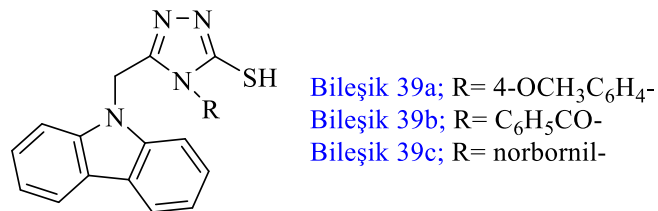
Le ve arkadaşları (170), 2-[[3-(naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-1,2,4-triazol-5-il]tiyo]-*N*-sübstitüe fenilasetamit yapısında dokuz yeni bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler  $\alpha$ -glukozidaz enzim inhibisyonu açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm bileşikler  $0,11 \pm 0,04 \mu\text{M}$  ile  $21,89 \pm 1,28 \mu\text{M}$  arasında değişen  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile iyi bir inhibisyon göstermiş ve pozitif kontrol bileşiği voglibozdan ( $\text{IC}_{50} = 35,12 \pm 1,69 \mu\text{M}$ ) daha aktif bulunmuştur. *N*-Fenilasetamit kısmında 2-metil grubu bulunan 2-((5-(naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-*N*-(*o*-tolil) asetamit bileşiğinin (**Bileşik 38**)  $0,11 \pm 0,04 \mu\text{M}$ 'lik  $\text{IC}_{50}$  değeriyle serisindeki en güçlü inhibitör aktiviteyi gösteren bileşik olduğu bildirilmiştir. Yapılan moleküler kenetleme çalışmaları bileşiğin enzimin bağlanma cebi içerisindeki Arg404 ile hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir (**Şekil 2.72.**).



Bileşik 38

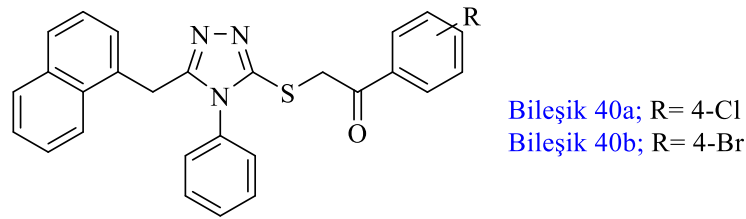
**Şekil 2.72.** Bileşik 38'in kimyasal yapısı.

Çapan ve arkadaşları (171),  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glikozidaz enzimine karşı potansiyel antidiyabetik aktiviteleri araştırmak üzere 3-((karbazol-9-il)metil)-4-(metoksifenil/benzoil/norbornil)-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısında bir dizi bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen yedi bileşik  $\alpha$ -amilaz enzimine karşı çok güçlü potansiyel inhibitör aktivite ( $IC_{50} < 6,4 \mu M$ ) göstermiştir. Bu bileşikler içerisinde **Bileşik 39a** ( $IC_{50} = 0,56 \mu M$ ), **Bileşik 39b** ( $IC_{50} = 0,53 \mu M$ ) ve **Bileşik 39c** ( $IC_{50} = 0,97 \mu M$ ) bilinen  $\alpha$ -amilaz inhibitörü akarboza ( $IC_{50} = 5,31 \mu M$ ) kıyasla daha yüksek aktivite göstermiştir. Söz konusu bileşikler  $\alpha$ -glikozidaz enzimine karşı da değerlendirilmiş ve **Bileşik 39a** ( $IC_{50} = 11,03 \mu M$ ) ve **Bileşik 39c**'nin ( $IC_{50} = 13,76 \mu M$ ) orta dereceli inhibitörler olduğu ortaya konmuştur. Bu değerler sonucunda bileşiklerin sitotoksisitelerini ve güvenliklerini *in vivo* değerlendirme için **Bileşik 39a** seçilmiştir. Kan şekeri seviyesinde herhangi bir azalma göstermeyen kontrol grubuyla karşılaştırılan **Bileşik 39c**, kan şekeri seviyesini 290,54 mg/dL'den 216,15 mg/dL'ye düşürmüştür. Gözlemlenen *in vitro* ve *in vivo* sonuçlar, enzimin aktif bölgesindeki en aktif türevlerin bağlanma etkileşimlerini aydınlatan ve bu etkileşimlerde hem triazol-tiyon hem de karbazol iskeletlerinin kritik rollerini vurgulayan bir dizi kemoinformatik çalışma yapılarak desteklenmiştir (**Şekil 2.73.**).



**Şekil 2.73.** Bileşik 39a-c'nin kimyasal yapıları.

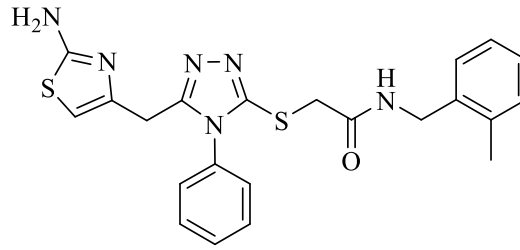
Nguyen ve arkadaşları (172),  $\alpha$ -glukozidaz enzim aktivitesini değerlendirmek üzere bir dizi 2-[[3-(naftalen-1-ilmetil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-5-il]-tiyo]-1-aril etanon ve 2-[[3-(naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-il]tiyo]-1-aril/kumarin-3-il etanon türevi bileşik sentezlemiştir. Bileşiklerin antidiyabetik etki çalışmaları sonucunda 1-(4-klorofenil)-2-((5-(naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on (**Bileşik 40a**) ( $IC_{50}= 9,23 \pm 0,04 \mu M$ ) ve 1-(4-bromofenil)-2-((5-(naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etan-1-on (**Bileşik 40b**) ( $IC_{50}= 9,61 \pm 0,06 \mu M$ ), güçlü inhibitör aktivite ile referans bileşik olan vogliboza ( $IC_{50}= 347,04 \pm 0,11 \mu M$ ) göre 37 kat daha fazla etki sağlamıştır. Sentezlenen bileşikler için triazol halkasının azotunda aril sübstitüe türevlerin etil sübstitüe türevlere göre önemli ölçüde üstün  $\alpha$ -glukozidaz aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan moleküler kenetleme ve dinamik çalışmaları ile bu bileşiklerin enzimin aktif cebine bağlanmada katkıda bulunan baskın  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi ve hidrofobik etkileşimler yaptığı gözlenmiştir (**Şekil 2.74.**).



**Şekil 2.74.** Bileşik 40a ve Bileşik 40b'nin kimyasal yapıları.

### Tirozinaz İnhibitör Aktiviteleri

Butt ve arkadaşları (173), tirozinaz enzim inhibitör aktivitesini değerlendirmek üzere bir seri bileşik sentezlemiştir. Hedef bileşikler mantar tirozinaz enzimine karşı inhibitör potansiyelleri açısından değerlendirilmiş ve bu enzim (PDB: 2Y9X) ile moleküler kenetleme çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin pozitif kontrol grubu olarak kullanılan kojik asit ( $IC_{50}= 16,8320 \pm 1,1600 \mu M$ ) bileşiği ile karşılaştırıldığında  $0,0161 \pm 0,0014 \mu M$  ile  $2,0181 \pm 0,1629 \mu M$  arasında değişen  $IC_{50}$  değerleri ile çok daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasından 2-((5-((2-aminotiyazol-4-il)metil)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-*N*-(2-metilbenzil)asetamitin (**Bileşik 41**)  $0,0156 \pm 0,0021 \mu M$   $IC_{50}$  değeri ile en güçlü tirozinaz inhibitör aktiviteye sahip bileşik olduğu belirlenmiştir (**Şekil 2.75.**).

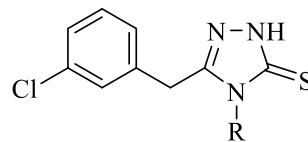


Bileşik 41

**Şekil 2.75.** Bileşik 41'in kimyasal yapısı.

### Antikonvülsan Aktivite

Plech ve arkadaşları (174), 1,2,4-triazol halkasının 3 numaralı konumundaki süstitüentün yapısının antikonvülsan aktivitesi bilinen 4-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon üzerindeki etkisini belirlemek için bir dizi 4-(etil/bütil/pentil/heksil/heptil/oktil/nonil)-3-(3-klorobenzil/2,3-diklorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri sentezlemiş ve hedef bileşikleri Maksimal Elektroşok Kaynaklı Nöbet Modeli (MES) kullanarak antikonvülsan aktiviteleri açısından taramıştır. Elde edilen sonuçlar **Bileşik 42a-42g**'nin MES'in neden olduğu nöbetlere karşı önemli ölçüde koruduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular doğrultusunda **Bileşik 42d**, yüksek tolerabilitesi ile öne çıkan ve umut vadeden bir bileşik olarak değerlendirilmiştir (**Şekil 2.76.**).

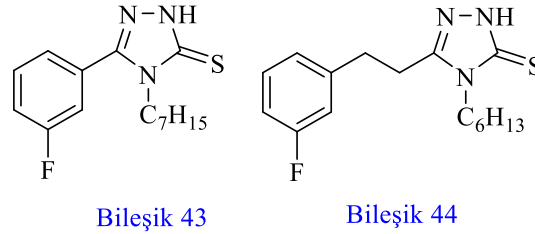


Bileşik 42a; R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-      Bileşik 42e; R= C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-  
 Bileşik 42b; R= C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-      Bileşik 42f; R= C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-  
 Bileşik 42c; R= C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>-      Bileşik 42g; R= C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>-  
 Bileşik 42d; R= C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-

**Şekil 2.76.** Bileşik 42a-g'nin kimyasal yapıları.

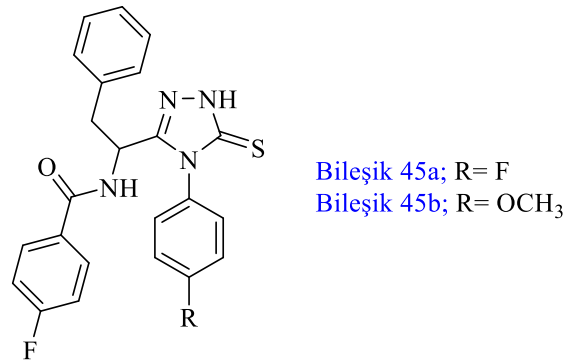
Kapron ve arkadaşları (175), sentezledikleri triazol-tiyon türevi bir grup bileşiği önce MES testinde taranmış, devamında en umut vadeden 3-(3-florofenil)-4-heptil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 43**) ve 3-(3-florofenetil)-4-heksil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonu (**Bileşik 44**), 6 Hz (32 mA) psikomotor nöbet modelinde incelemişlerdir. Bu bileşikler hem jeneralize tonik-klonik hem de

psikomotor nöbetlerde güçlü antikonvülsan aktivite sergilemiştir. Ayrıca söz konusu bileşiklerin insan hücrelerinde genotoksik ve hemolitik değişikliklere neden olmadığı, 16 µg/ml'den daha düşük konsantrasyonlarda canlı hücreler için toksik olmadıkları bildirilmiştir (**Şekil 2.77.**).



**Şekil 2.77.** Bileşik 43 ve Bileşik 44'ün kimyasal yapıları.

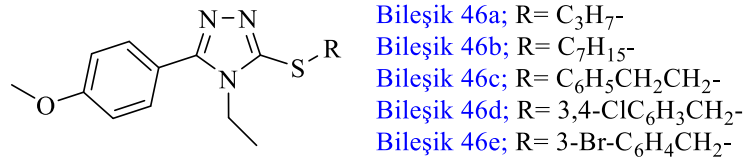
Karaküçük-İyidoğan ve arkadaşları (176), antikonvülsan aktivite ve nöroproteksiyon profili incelemek için bir dizi (*S*)-(+)-3-[1-(4-florobenzamido)-2-feniletıl]-4-(süstitüe fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısına sahip bileşik sentezlemiştir. Tüm bileşikler arasında **Bileşik 45a** ve **Bileşik 45b**, 6 Hz (32 mA) psikomotor nöbet testinde sırasıyla 170,66 ve 107,79 mg/kg ED<sub>50</sub> değerleri ile önemli antikonvülsan aktivite göstermiştir. Nöroproteksiyon profilini incelemek için hazırlanan hipokampal dilim kültüründe ise bileşikler kainik asit (KA) ve *N*-metil-D-aspartata (NMDA) karşı nöroprotektif etkileri açısından test edilmiştir. Antikonvülsan aktiviteleri ile dikkat çeken (*S*)-(+)-3-[1-(4-florobenzamido)-2-feniletıl]-4-(4-florofenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 45a**) ve (*S*)-(+)-3-[1-(4-florobenzamido)-2-feniletıl]-4-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 45b**) sırasıyla 103,30 ± 1,14 ve 113,40 ± 1,20 µM IC<sub>50</sub> değerleri ile en güçlü nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.78.**).



**Şekil 2.78.** Bileşik 45a ve Bileşik 45b'nin kimyasal yapıları.

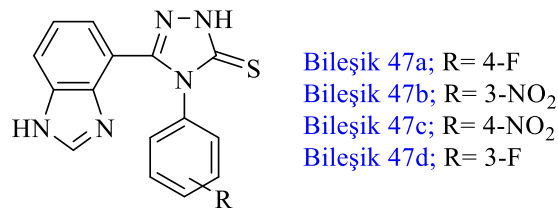
### Antikolinesteraz Aktiviteleri

Siddiqui ve arkadaşları (177), *in vitro* asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE) enzim inhibisyonlarını değerlendirmek üzere bir dizi 4-etil-3-(4-metoksifenil)-5-((propil/heptil/fenetil/3,4-diklorofenil/3-bromofenil)tiyo)-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiştir. **Bileşik 46a** (AChE  $IC_{50} = 55,16 \pm 0,74 \mu M$ ) ve **Bileşik 46e**'nin (AChE  $IC_{50} = 45,87 \pm 0,92 \mu M$ ) asetilkolinesteraz enzimine karşı, **Bileşik 46b** (BuChE  $IC_{50} = 4,15 \pm 0,82 \mu M$ ), **Bileşik 46c** (BuChE  $IC_{50} = 3,27 \pm 0,81 \mu M$ ) ve **Bileşik 46d**'in (BuChE  $IC_{50} = 5,75 \pm 1,12 \mu M$ ) ise bütirilkolinesteraz enzimine karşı en etkili inhibitörler olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.79.**).



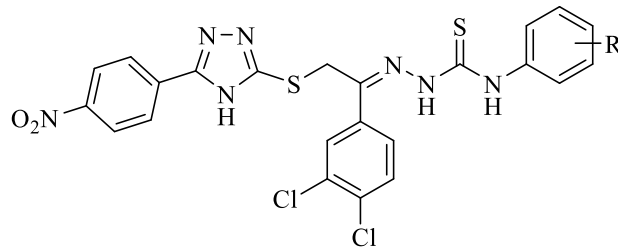
**Şekil 2.79.** Bileşik 46a-e'nin kimyasal yapıları.

Khan ve arkadaşları (178), 3-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-4-((3-floro/3-nitro/4-floro/4-nitro)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısına sahip bir dizi bileşik sentezlemiş ve hedef bileşiklerin *in vitro* AChE ve BuChE enzim inhibisyon profilini değerlendirmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler referans bileşik donepezil ile karşılaştırıldığında AChE için  $0,40 \pm 0,05 \mu M$  ile  $19,60 \pm 0,40 \mu M$  ve BuChE için  $1,50 \pm 0,10 \mu M$  ile  $23,30 \pm 0,50 \mu M$  aralığında değişen  $IC_{50}$  değerleriyle iyi düzeyde AChE ve BuChE etkinlik sergilemiştir. AChE enzimine karşı yapılan değerlendirmede **Bileşik 47a**, **Bileşik 47b**, **Bileşik 47c**, **Bileşik 47d**, sırasıyla  $0,60 \pm 0,05$ ,  $0,80 \pm 0,05$ ,  $0,40 \pm 0,05$  ve  $0,90 \pm 0,05 \mu M$   $IC_{50}$  değerleriyle en aktif bileşikler olarak belirlenmiştir. Bu bileşikler ayrıca BuChE enzimine karşı da sırasıyla  $1,50 \pm 0,10$ ,  $2,10 \pm 0,10$ ,  $2,60 \pm 0,10$  ve  $2,30 \pm 0,10 \mu M$   $IC_{50}$  değerleriyle dikkat çeken etkinlik göstermiştir (**Şekil 2.80.**).



**Şekil 2.80.** Bileşik 47a-d'nin kimyasal yapıları.

Rahim ve arkadaşları (179), 1-(3,4-diklorofenil)-2-[(3-(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-il)merkaptometil]etanal-*N*-4-(3-nitrofenil/fenil)tiyosemikarbazon yapısı içeren bir dizi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin AChE ve BuChE enzimlerine karşı inhibitör aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar referans bileşik donepezil (AChE IC<sub>50</sub> = 2,16 ± 0,12, BuChE IC<sub>50</sub> = 4,5 ± 0,11 µM) ile karşılaştırıldığında **Bileşik 48a**'nın asetilkolinesteraz enziminin (IC<sub>50</sub> = 0,20 ± 0,050 µM) en güçlü inhibitörü, **Bileşik 48b**'nin (IC<sub>50</sub> = 0,40 ± 0,050 µM) ise bütirikolinesteraz enziminin en güçlü inhibitörü olduğu belirtilmiştir (**Şekil 2.81**).

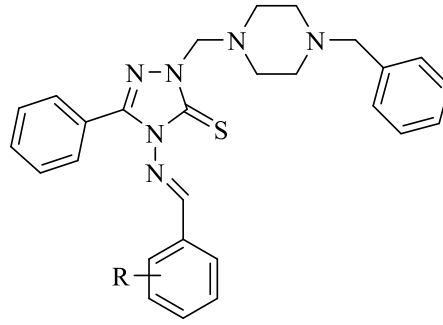


**Bileşik 48a**; R= 3-NO<sub>2</sub>-

**Bileşik 48b**; R= H-

**Şekil 2.81.** Bileşik 48a ve Bileşik 48b'nin kimyasal yapısı.

Kiran ve arkadaşları (180), moleküler hibridizasyon yöntemi ile tasarladıkları (*E*)-2-((4-benzilpiperazin-1-il)metil)-4-((süstitüe benziliden)amino)-3-fenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler *in vitro* asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz inhibisyonu açısından test edilmiştir. **Bileşik 49a** (AChE IC<sub>50</sub> = 0,996 ± 0,012, BuChE IC<sub>50</sub> = 1,901 ± 0,018 µM) ve **Bileşik 49b** (AChE IC<sub>50</sub> = 0,268 ± 0,021, BuChE IC<sub>50</sub> = 1,219 ± 0,018µM) referans bileşikler donepezil (AChE IC<sub>50</sub> = 0,061 ± 0,011, BuChE IC<sub>50</sub> = 1,877 ± 0,017µM) ve rivastigmin'e (AChE IC<sub>50</sub> = 2,304 ± 0,024, BuChE IC<sub>50</sub> = 1,114 ± 0,019 µM) kıyasla iyi derecede asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz inhibisyonu göstermiştir (**Şekil 2.82**).

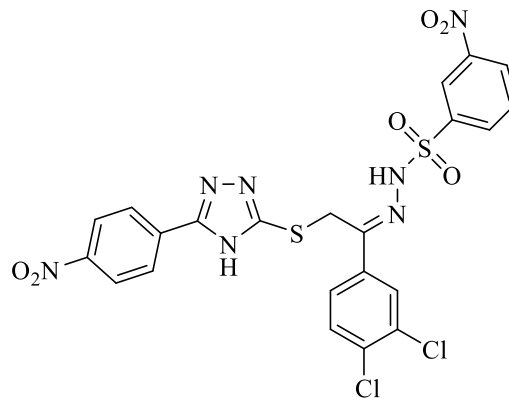


Bileşik 49a; R= 3,4-OCH<sub>3</sub>-

Bileşik 49b; R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-

**Şekil 2.82.** Bileşik 49a ve Bileşik 49b'nin kimyasal yapıları.

Othman ve arkadaşları (181), triazol-tiyon yapısı içeren bir dizi benzensülfonohidrazit türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin AChE ve BuChE enzimlerine karşı *in vitro* etkinliklerini değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı referans ilaç donepezil'e kıyasla (AChE IC<sub>50</sub> = 2,16 ± 0,12 µM, BuChE IC<sub>50</sub> = 4,5 ± 0,11 µM) AChE'ye karşı 0,30 ± 0,050 ile 15,21 ± 0,50 µM, BuChE'ye karşı 0,70 ± 0,050 ile 18,27 ± 0,60 µM arasında değişen IC<sub>50</sub> değerleriyle çok güçlü inhibitör potansiyel göstermiştir. (Z)-N'-[1-(3,4-diklorofenil)-2-((5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etiliden]-3-nitrobenzensülfonohidrazid (**Bileşik 50**) hem AChE (IC<sub>50</sub> = 0,30 ± 0,050 µM) hem de BuChE (IC<sub>50</sub> = 0,70 ± 0,1050 µM) enzimine karşı en güçlü inhibitör olarak bildirilmiştir (**Şekil 2.83.**).

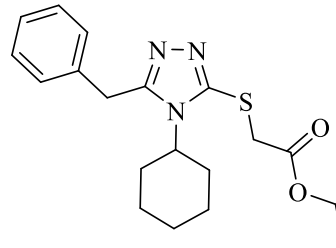


Bileşik 50

**Şekil 2.83.** Bileşik 50'nin kimyasal yapısı.

### Analjezik-Antiinflamatuvar Aktiviteleri

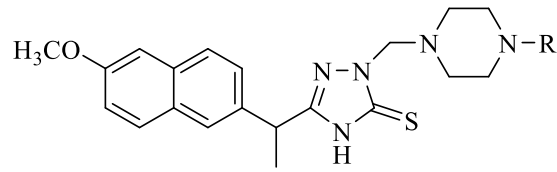
Arif ve arkadaşları (182), etkili antiinflamatuvar bileşikler geliştirmek amacıyla dokuz yeni etil 2-[(4,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sülfanil]asetat türevi bileşik sentezlemiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *in vivo* antiinflamatuvar aktiviteleri, sıçanlarda karagenan ile indüklenen pençe ödemi testi ile değerlendirilmiştir. Taranan tüm bileşikler iyi antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Bileşikler arasında 30 mg/kg dozda karagenan ile indüklenen pençe ödemi % 62,5 oranında inhibe eden ve referans bileşik diklofenak ile karşılaştırılabilir düzeyde aktivite gösteren etil 2-((5-benzil-4-sikloheksil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat (**Bileşik 51**) en yüksek antiinflamatuvar etkiyi göstermiştir (**Şekil 2.84**).



Bileşik 51

**Şekil 2.84.** Bileşik 51'in kimyasal yapısı.

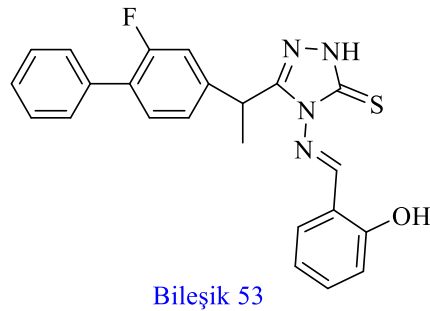
Avcı ve arkadaşları (106), geliştirilmiş güvenlik profiline sahip yeni analjezik/antiinflamatuvar bileşikler elde etmek amacıyla bir dizi 1-[(4-(metil/etil/2-florofenil/4-florofenil/4-metilfenil/4-asetilfenil)-piperazin-1-il)metil]-3-[1-(6-metoksi naftalen-2-il)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon *Mannich* bazı sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel antiinflamatuvar etkileri karagenan ile indüklenen pençe ödemi testi ile *in vivo* olarak farelerde değerlendirilmiş ve tüm bileşiklerin analjezik aktivitelerinin yanı sıra belirgin antiinflamatuvar aktiviteler sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca **Bileşik 52a**, **Bileşik 52b**, **Bileşik 52c**, **Bileşik 52d**, **Bileşik 52e** ve **Bileşik 52f**, kuyruk çekme (tail flick) ve sıcak plaka (hot plate) yöntemleri ile değerlendirilmiş ve bileşiklerin merkezi sinir sistemi üzerinde antinosiseptif özellikler gösterdikleri bildirilmiştir (**Şekil 2.85**).



- Bileşik 52a; R= CH<sub>3</sub>-  
 Bileşik 52b; R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-  
 Bileşik 52c; R= 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
 Bileşik 52d; R= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
 Bileşik 52e; R= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
 Bileşik 52f; R= 4-CH<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

**Şekil 2.85.** Bileşik 52a-f'nin kimyasal yapıları.

Zaheer ve arkadaşları (183), bir dizi 4-(benzilidenamino)-3-(1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin *in vivo* analjezik aktivitelerini değerlendirmiştir. Analjezik aktivitenin belirlenmesi amacıyla kuyruk çekme (tail flick), sıcak plaka (hot plate) ve asetik asit ile indüklenen kıvrınma (acetic acid writhing) testleri kullanılmıştır. *In vivo* çalışmaların sonuçları sentezlenen birçok bileşiğin güçlü analjezik etki gösterdiğini ortaya koymuş olup bunlar arasında (*E*)-3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-4-[1-(2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 53**) uygulanan üç testin tamamında belirgin analjezik aktivite sergilediği belirlenmiştir (**Şekil 2.86.**).

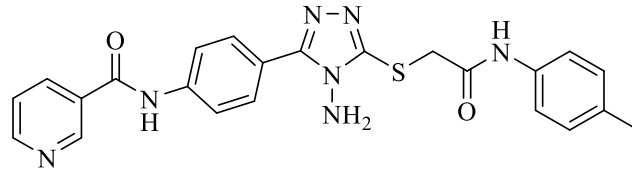


**Bileşik 53**

**Şekil 2.86.** Bileşik 53'ün kimyasal yapısı.

Hamoud ve arkadaşları (184), potansiyel antiinflamatuvar etkiye sahip yeni bileşikler geliştirmek amacıyla 1,2,4-triazol-5-tiyon'u kükürt atomu üzerinden türevlendirerek bir dizi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin COX-1 ile COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini incelemişlerdir. *In vitro* sonuçlar, referans

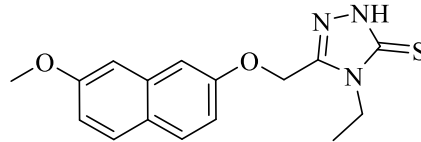
bileşik olan selekoksib ( $IC_{50} = 0,045 \mu M$ ,  $SI_{COX-2} = 326,67$ ) ve diklofenak sodyum ( $IC_{50} = 0,84 \mu M$ ,  $SI_{COX-2} = 4,52$ ) ile karşılaştırıldığında tasarlanan yeni bileşiklerin ( $IC_{50} = 0,04-0,16 \mu M$ ,  $SI_{COX-2} = 60,71-337,5$ ) güçlü ve selektif COX-2 inhibitör aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşikler arasından *N*-[4-(4-amino-5-((2-okso-2-(*p*-tolilamino)etil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil]nikotinamid (**Bileşik 54**), en güçlü ve en selektif COX-2 inhibitör aktivite göstererek ön plana çıkmıştır (**Şekil 2.87**).



Bileşik 54

**Şekil 2.87.** Bileşik 54'ün kimyasal yapısı.

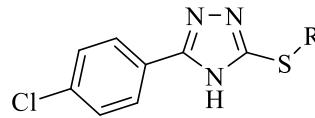
Shirzad ve arkadaşları (185), 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının siklooksijenaz enzim inhibisyon aktivitesi gösterebilmesi nedeniyle triazol-tiyon halka sistemini içeren bir dizi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin COX inhibitör potansiyelini değerlendirmişlerdir. Çalışmada referans bileşikler olarak indometasin (COX-1  $IC_{50} = 0,67 \mu M$  / COX-2  $IC_{50} = 18,5 \mu M$ ) ve NS-398 (COX-1  $IC_{50} = 213,2 \mu M$  / COX-2  $IC_{50} = 2,1 \mu M$ ) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, 3-(((7-metoksinaftalen-2-il)oksi)metil)-4-etil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 55**) COX-1 için  $45,6 \mu M$  ve COX-2 için  $176,5 \mu M$   $IC_{50}$  değerleriyle orta düzeyde inhibitör aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (**Şekil 2.88**).



Bileşik 55

**Şekil 2.88.** Bileşik 55'in kimyasal yapısı.

Tozkoparan ve arkadaşları (105), 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinden yola çıkarak S-alkil türevlerini elde etmiştir. Bu bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri, karagenan ile indüklenen pençe ödemi testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan testler sonucunda 3-(4-klorofenil)-5-(metiltiy)-4*H*-1,2,4-triazol (**Bileşik 56a**) ve 3-(4-klorofenil)-5-(etiltiliy)-4*H*-1,2,4-triazolün (**Bileşik 56b**), referans bileşik olan indometazin ile karşılaştırıldığında en yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir (**Şekil 2.89.**).

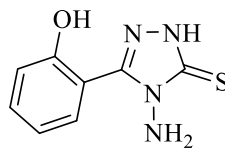


**Bileşik 56a;** R= CH<sub>3</sub>-  
**Bileşik 56b;** R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-

**Şekil 2.89.** Bileşik 56a ve Bileşik 56b'nin kimyasal yapıları.

### Antioksidan Aktiviteleri

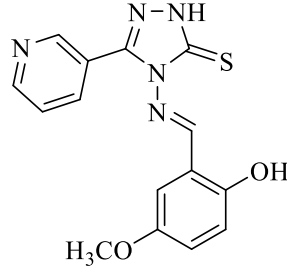
Aryal ve arkadaşları (186), yeni ve etkili antibakteriyel ve antioksidan bileşikler elde etmek amacıyla 2-(4-sübstitüe-5-(ariltiy)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenol yapısında bir dizi bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek için 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme yöntemini kullanmışlardır. Test edilen beş bileşik arasından 4-amino-3-(2-hidroksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 57**) IC<sub>50</sub> değeri 32,364 µg/mL olarak belirlenmiş olup bu değer referans bileşik olan askorbik asidin IC<sub>50</sub> değeri (28,546 µg/mL) ile oldukça yakın olduğu görülmüştür (**Şekil 2.90.**).



**Bileşik 57**

**Şekil 2.90.** Bileşik 57'nin kimyasal yapısı.

Gültekin ve arkadaşları (143), bir dizi (*E*)-4-((süstitüe benziliden)amino)-3-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşik sentezlemiştir. Yapılan antioksidan aktivite testleri sonucunda en yüksek FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) değerine sahip olan (*E*)-4-((2-hidroksi-5-metoksibenziliden)amino)-3-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonun (**Bileşik 58** = 290,16 mg TE/g) belirgin antioksidan aktivite sergilediği gösterilmiştir (**Şekil 2.91**).



Bileşik 58

**Şekil 2.91.** Bileşik 58'in kimyasal yapısı.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Tez çalışmamız için kullanmış olduğumuz ibuprofen, *N*-hidroksisüksinimit, DCC, tiyosemikarbazit, THF, potasyum hidroksit, çeşitli sübstitüe anilinler, kloroasetil klorür, trietil amin (TEA), kloroform, dietileter, aseton, susuz potasyum karbonat “*Sigma-Aldrich*” firmasından dimetilsülfoksit, derişik hidroklorik asit “*Isolab*” firmasından temin edilmiştir.

##### 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

##### 3-[1-(4-İzobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi (Bileşik 3)

Nihai ürüne ulaşmak için kullanılan ibuprofen-triazol-tiyon bileşiği üç basamaklı bir sentez yöntemiyle elde edilmiştir.

6,18 g (30 mmol) 2-(4-izobütilfenil)propanoik asit (ibuprofen) ve 3,45 g (30 mmol) *N*-hidroksisüksinimit 20 mL THF içerisinde çözülmüş ve buz banyosuna alınarak 0 °C’ye soğutulmuştur. Bu çözeltiye 30 mL THF’da çözüldürülen 6,18 g (30 mmol) DCC, otuz dakika boyunca damla damla eklenmiş ve karışım sekiz saat süre ile manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. Sekiz saatin sonunda ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takibi yapılan reaksiyon tamamlandığında reaksiyon ortamında çöken disikloheksil üre (DCU) vakum altında süzölmüş ve kalan THF alçak basınçta uçurulmuştur. Bu işlemde sonra elde edilen yağimsı bileşik buz banyosuna alınmış, üzerine 25 mL soğuk dietil eter eklenmiş ve karıştırılarak katılaştırılması sağlanmıştır. Katı madde vakum altında süzölmüş ve kurutulmuştur.

Birinci aşamada elde edilen katı süksinimit bileşiği 20 mL THF’de çözülmüştür. THF’de çözülen süksinimit, 15 mL dimetilsülfoksitte çözülen eşit mmol tiyosemikarbazit ile 8 saat boyunca mantoda ısıtılmıştır. İTK ile takip edilen reaksiyon tamamlandığında DMSO uzaklaştırılmış, karışım manyetik karıştırıcıda iyice karıştırılarak katılaştırılmış ve bir gece boyunca buzdolabında bekletilmiştir. Çöken açiltiyosemikarbazit bileşiği süzölerek ayrılmış ve %10’luk potasyum hidroksit çözeltisi içerisinde 4 saat mantoda ısıtılmıştır. Süre sonunda reaksiyon ortamı buz

banyosunda soğutulmuş ve derişik hidroklorik asit ile pH'sı 3.0'e getirilmiştir. Çöken ibuprofen triazol-tiyon bileşigi süzölmüş ve kristalizasyon ile saflaştırılmıştır.

### ***N*-Aril/Süstitüe arilasetamitlerin sentezi (Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>)**

20 mmol uygun süstitüe anilin türevi 15 mL kloroform içerisinde çözülmüştür. Üzerine 5 damla TEA eklenmiş ve karışım buz banyosuna alınarak 0 °C'ye soğutulmuştur. Hazırlanan karışıma 2,26 g (20 mmol) kloroasetil klorürün 10 mL kloroformdaki çözültisi karıştırılarak damla damla eklenmiştir. İTK ile takibi yapılan reaksiyon tamamlandığında (4-12 saat) kloroform rotavaporda uzaklaştırılmıştır.

### **2-[(3-(1-(4-İsobutilfenil)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-*N*-(süstitüe fenil)asetamit bileşiklerinin sentezi (Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup>)**

0,522 g (2 mmol) ibuprofen-triazol-tiyon bileşigi (**Bileşik 3**) 25 mL asetonda çözülmüştür. Bu karışıma 0,414 g (3 mmol) susuz potasyum karbonat eklenerek karışım manyetik karıştırıcı üzerinde 90 °C'de 30 dakika karıştırılmıştır. Bu işlemden sonra reaksiyon ortamına 10 mL aseton içerisinde çözünen 2 mmol uygun süstitüe *N*-aril/süstitüe arilasetamit bileşigi (**Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>**) eklenmiştir. İTK ile takibi yapılan reaksiyon tamamlandıktan sonra (8-36 saat) ilgili karışım buzlu suya dökülerek ürün katılaştırılmıştır. Elde edilen katı maddeler kristalizasyon ve kolon kromatografi yöntemleriyle saflaştırılmıştır.

### **3.1.3. Analitik Yöntemler**

#### **Erime Derecesi Tayini**

Çok basamaklı reaksiyonlar sonucunda elde edilen ara ürün ve sonuç ürünlerin erime dereceleri "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazı kullanılarak saptanmıştır. Bileşikler için belirtilen erime noktası değeleri düzeltme işlemi uygulanmadan elde edilen verilerdir.

#### **İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller**

#### **Materyal**

**Plaklar:** Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*) hazır plaklar kullanılmıştır.

**Çözücü Sistemleri:** Bileşiklerin kromatografik kontrolleri aşağıda ifade edilen solvan sistemleri kullanılarak yapılmıştır:

S-1: Benzen: Aseton: Asetik Asit (75:24:1)

S-2: Kloroform: Metanol (99:1)

S-3: Etil Asetat: n-Hekzan (70:30)

S-4: Kloroform: Metanol (95:5)

S-5: Etil Asetat: n-Hekzan (60-40)

### **Yöntem**

**Sürüklenme Koşulları:** Belirtilen solvan sistemleri kromatografi tanklarına eklendikten sonra tankların kapakları kapatılmış, tanklar çözücü buharı ile doygunluklarının sağlanabilmesi için 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Tankların solvan buharı ile doygunlukları sağlandıktan sonra İTK plaklarına elde edilen ürünler ve bu ürünleri elde etmek için kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri cam kılcallar aracılığı ile tatbik edilmiştir.

**Lekelerin Belirlenmesi:** Kromatogram üzerinde bulunan sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait olan lekeler UV ışığı altında 254 nm’de belirlenmiştir.

### **3.1.4. Spektrometrik Kontroller**

#### **IR Spektrumları**

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda “Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX” spektrofotometresinde ATR (Attenuated Total Reflectance) cihazı kullanılarak alınmış, dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

#### **$^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ ve HSQC Spektrumları**

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR/HSQC}$  spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde sırasıyla Varian Mercury 400 ve Bruker Avance Neo 500 MHz NMR spektrometre

cihazlarında alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ölçümleri 400 ve 500 MHz’de, <sup>13</sup>C-NMR ölçümleri ise 100 ve 125 MHz’de gerçekleştirilmiştir. Analizler dötero dimetil sülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>, Merck) veya dötero kloroform (CDCl<sub>3</sub>, Merck) çözücüleri içerisinde oda sıcaklığında yapılmış; tetrametilsilan (TMS) internal standart olarak kullanılmıştır. Elde edilen kimyasal kayma değerleri  $\delta$  (ppm) biriminde belirtilmiş, eşleşme sabitleri (*J*) ise Hz cinsinden ifade edilmiştir.

### Kütle Spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları (HRMS), Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde elektrosprey iyonizasyon (ESI) kaynağı ile donatılmış Bruker Daltonics micrOTOF-Q kütle spektrometresi (Bruker, Billerica, MA, ABD) kullanılarak alınmıştır. Ayrıca **Bileşik 5a<sup>6</sup>** ve **Bileşik 5a<sup>17</sup>**’nin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve MassLynx yazılımı ile elde edilmiştir.

## 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 3.2.1. *In vitro* Siklooksijenaz Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen tüm bileşikler ilk olarak *in vitro* COX inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Biovision COX-1 Floresan İnhibitör Tarama Kiti ve Biovision COX-2 Floresan İnhibitör Tarama Kiti (Milpitas, CA, USA) metodolojileri kullanılarak COX-1 ve COX-2 enzimlerine yönelik *in vitro* çalışmalar yürütülmüştür. Bu metod COX enzimi tarafından üretilen ara ürün PGG<sub>2</sub>’nin florometrik olarak tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Her kit COX tampon çözeltisi, DMSO içerisinde çözüldürülmüş COX probu ve COX kofaktörü, araşidonik asit, NaOH, COX-1 ve COX-2 enzimi içermektedir. Gerçekleştirilen testlerde referans olarak COX-1 seçici bileşik SC-560, COX-2 seçici bileşik selekoksib ve klasik NSAİİ ibuprofen bileşiği kullanılmıştır. Siklooksijenaz enzim inhibisyon çalışmalarını gerçekleştirmek için deneyler öncesinde üç farklı çözeltiden oluşan bir sistem oluşturulmuştur: test bileşiği çözeltileri, reaksiyon karışımı ve araşidonik asit/NaOH çözeltisi (187–189).

### **Test bileşik çözeltilerinin hazırlanması**

Ön tarama kapsamında hedef bileşikler %2 DMSO içinde hazırlanan  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda biyolojik aktivite açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen aktivite sonuçları, % 0-100 arasında değişen inhibisyon değerleri şeklinde sunulmuştur.  $10^{-4}$  M'da % 50 ve üzeri inhibisyon gösteren bileşikler için inhibisyon oranlarının daha düşük konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  M'e kadar) incelenmesine devam edilmiştir.

### **Reaksiyon karışımı çözeltisi**

Reaksiyon karışımının hazırlanması amacıyla ilk olarak COX-1/COX-2 enzim çözeltileri ile seyreltik COX kofaktör çözeltileri hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri kit içeriğinde bulunan liofilize enzimin 110  $\mu$ L ddH<sub>2</sub>O ile çözündürülmesiyle elde edilmiştir. Kit içerisinde DMSO içinde çözülmüş halde bulunan COX kofaktör çözeltisinden 2  $\mu$ L alınmış, üzerine 398  $\mu$ L COX tampon çözeltisi eklenerek seyreltik kofaktör çözeltisi hazırlanmıştır. COX enzim inhibisyon analizinde her bir kuyucuk için toplam hacmi 80  $\mu$ L olan reaksiyon karışımı kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı 76  $\mu$ L COX tampon çözeltisi, 1  $\mu$ L COX probu, 2  $\mu$ L seyreltilmiş COX kofaktör çözeltisi ve 1  $\mu$ L COX-1/COX-2 enzim çözeltisinin karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

### **Araşidonik asit/NaOH çözeltisinin hazırlanması**

Siklooksijenaz enzim inhibisyon deney prosedürüne göre her bir kuyucuk için 10  $\mu$ L araşidonik asit/NaOH çözeltisi gerekmektedir. Bu çözelti enzim kitinde yer alan araşidonik asit ve NaOH çözeltilerinin eşit hacimlerde (her birinden 5  $\mu$ L) karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

Siklooksijenaz enzim inhibisyon deneyinde beyaz renkli, düz tabanlı 96 kuyucuklu opak mikropaklar kullanılmıştır. İnhibitör bileşiklerinin her bir konsantrasyonu, her biri dört tekrar olacak şekilde plaklara 10  $\mu$ L hacminde uygulanmıştır. Ardından her bir kuyucuğa önceden hazırlanmış reaksiyon karışımı çözeltisinden 80  $\mu$ L ilave edilmiştir. Hazırlanan plakalar, BioTek-Synergy H1 (Amerika Birleşik Devletleri) mikropak okuyucusunda 25 °C'de 15 dakika süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda reaksiyonu başlatmak için her bir

kuyucuğa araşidonik asit/NaOH çözeltisinden 10 µL eklenmiştir. Florometrik ölçümler, 535/587 nm dalga boylarında, 5 dakikalık aralıklarla gerçekleştirilmiştir. Yüzde inhibisyon değerleri, aşağıda verilen denkleme göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(FCt_2 - FCt_1) - (FI_t2 - FI_t1)}{FCt_2 - FCt_1} \times 100$$

FC<sub>t2</sub> : Kontrolün t2 zamanında ölçülen floresansı

FC<sub>t1</sub> : Kontrolün t1 zamanında ölçülen floresansı

FI<sub>t2</sub> : İnhibitörün t2 zamanında ölçülen floresansı

FI<sub>t1</sub> : İnhibitörün t1 zamanında ölçülen floresansı

Hedef bileşiklere ait IC<sub>50</sub> değerleri, sigmoidal doz-yanıt modeline dayalı non-linear regresyon analizi uygulanarak Microsoft Office Excel 2013 programı aracılığıyla elde edilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

### 3.2.2. Sitotoksisite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri MCF-7 (insan meme adenokarsinom kanseri hücre hattı), HT-29 (insan kolon kanser hücre hattı), HepG2 (insan karaciğer kanseri hücre hattı), C6 (sıçan glioma kanser hücre hattı) hücre hatlarında NIH3T3 (fare embriyonik fibroblast hücre hattı) hücre hattına karşı değerlendirilmiştir. Hücre kültürlerinde kullanılan besiyerleri, %10 fetal sığır serumu ile desteklenmiş olup 100 IU/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin ilavesiyle zenginleştirilmiştir. MCF-7, HT-29, HepG2 ve C6 hücre hattı için RPMI 1640, NIH3T3 hücre hattı için ise DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besiyerleri kullanılmıştır. Sitotoksik aktivitenin karşılaştırılabilmesi amacıyla doksorubisin referans ilaç olarak kullanılmıştır.

### MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi

#### Hücrelerin çoğaltılması

Deneylerde kullanılan MCF-7, HT-29, HepG2, C6 ve NIH3T3 hücre hatları çoğaltılması ve deneylere hazırlanması amacıyla 2-3 günde bir rutin olarak pasajlanmıştır. Hücreler inkübatörden alındıktan sonra ölü hücrelerin besiyerine geçmesini sağlamak amacıyla kültür kabı hafifçe çalkalanmış ve besiyeri steril pipet yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Hücreler 5 mL fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Ardından kültür şişelerine tripsin-EDTA çözeltisi

(1X) (75 cm<sup>2</sup> kültür kapları için 1-3 mL, 25 cm<sup>2</sup> kültür kapları için 0,5-1,5 mL) ilave edilmiş ve hücreler 37 °C'de, % 5 CO<sub>2</sub> ve % 95 nem içeren inkübatörde yaklaşık 5 dakika inkübe edilmiştir. Hücrelerin ayrılmasını takiben kültür kaplarına 20-25 mL taze besiyeri eklenerek hücreler süspansiyon edilmiş ve 1:2-1:3 oranlarında seyreltilerek yeni kaplara aktarılmıştır. Sonrasında kaplar aynı inkübasyon koşullarında (% 5 CO<sub>2</sub>, % 95 nem, 37 °C) tekrar inkübe edilmiştir.

### **Hücrelerin plakalara ekilmesi**

İnkübatörden alınan hücre kültür kabı ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlamak amacıyla hafifçe çalkalanmış ve ardından steril bir pipet yardımıyla kültür şişesi içindeki besiyeri uzaklaştırılmıştır. Kültür kabına tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm<sup>2</sup>'lik kültür kapları için 1-3 mL, 25 cm<sup>2</sup>'lik kültür kapları için 0,5-1,5 mL) eklenmiş, hafifçe çalkalandıktan sonra hücreler inkübatörde yaklaşık 5 dakika bekletilmiştir (% 5 CO<sub>2</sub>, % 95 nem, 37 °C). İnkübatörden alınan kültür kaplarına, ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri eklenmiş ve hücreler pipet yardımıyla santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Santrifüj tüpündeki hücre süspansiyonu çalkalanmış ve ardından 10 µL örnek alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayım yapılmıştır. Hücre süspansiyonu küvetlere alınmış ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde ( $1 \times 10^4$  hücre/100 µL) 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılmıştır. Son olarak hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO<sub>2</sub>, % 95 nem, 37 °C).

### **MTT Sitotoksikite Testinin Uygulanması**

24 saatlik ön inkübasyonun ardından kültür plakalarındaki besiyeri uzaklaştırılmış ve bileşiklerin 0,0000316-1 mM aralığında DMSO içinde hazırlanan 10 farklı konsantrasyonu, pozitif kontroller ile birlikte hücrelere uygulanmıştır. Hücreler % 5 CO<sub>2</sub>, % 95 nem ve 37 °C koşullarında 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış, hücreler fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi atılmıştır. MTT çözeltisi (5 mg/mL) ile besiyeri 1:10 oranında karıştırılarak hazırlanan karışımdan her kuyucuğa 100 µL ilave edilmiştir. Hücreler aynı inkübasyon koşullarında 3 saat bekletilmiş, ardından üst faz uzaklaştırılarak her kuyucuğa 100 µL DMSO eklenmiştir. Optik yoğunluk değerleri 540 nm'de ELISA okuyucu ile ölçülmüştür. Elde edilen verilerden her bir

konsantrasyon için yüzde inhibisyon değerleri hesaplanmış, non-lineer regresyon analizi kullanılarak IC<sub>50</sub> değerleri belirlenmiş ve bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir (190,191).

### **İstatistiksel Analiz**

Biyolojik aktivite çalışmalarından elde edilen tüm deneysel veriler, en az üç bağımsız deneyin verisi kullanılarak "Ortalama Değer ± Standart Hata (SEM)" şeklinde ifade edilmiştir. Referans bileşikler ve hedef moleküllere ait IC<sub>50</sub> değerleri, sigmoidal doz-yanıt eğrileri üzerinden non-lineer regresyon analizi uygulanarak hesaplanmıştır. Tüm veri analizlerinde istatistiksel anlamlılık sınırı %95 güven aralığında ( $p < 0,05$ ) olarak kabul edilmiş, verilerin grafiksel çizimleri ve istatistiksel hesaplamaları GraphPad Prism (Versiyon 8.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### **3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları**

#### **Ligandların ve Proteinleri Hazırlanması**

Moleküler kenetleme çalışmaları için deneysel olarak güçlü ve selektif COX-2 inhibitör aktivite gösteren Bileşik **5a<sup>5</sup>** seçilmiştir. ChemDraw 2D (versiyon 16.0) yazılımı kullanılarak **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin öncelikle iki boyutlu yapısı çizilmiş, daha sonra bu yapı ChemDraw 3D (versiyon 16.0) programına aktarılmıştır. Üç boyutlu modelin oluşturulmasının ardından liganda ait enerji minimizasyon işlemleri, ChemDraw 3D içerisinde yer alan MM2 force field modülü ile gerçekleştirilmiştir.

Moleküler kenetleme çalışmalarında kullanılmak üzere COX-1 ve COX-2 enzimlerine ait protein yapıları, Protein Data Bank veri tabanından seçilmiştir. Bu kapsamda COX-1 enzimi için "3KK6", COX-2 enzimi için ise "5KIR" kodlu kristal protein yapıları tercih edilmiştir. Her iki proteinin de iki zincirden oluştuğu ve bağlanma bölgelerinde sırasıyla selekoksib ile rofekoksib inhibitörlerinin yer aldığı göz önünde bulundurulmuştur (192,193).

Proteinlerin kenetleme çalışmalarına hazırlanması amacıyla bağlanma bölgesinde liganda 5 Å'dan daha uzak konumda bulunan su molekülleri Schrödinger Maestro yazılımı kullanılarak yapıdan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra protein

yapılarının kenetleme analizlerine uygun hale getirilmesi için gerekli hazırlık işlemleri Schrödinger Maestro yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

### **Kenetleme Çalışmaları**

AutoDock Vina yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmalarında kullanılacak olan grid haritaları proteinlerin aktif bölgesi merkez alınarak belirlenmiş ve bu doğrultuda grid haritaları (COX-1 için  $x = -31,994$ ,  $y = 41,958$ ,  $z = -4,71$ / COX-2 için  $x = 22,943$ ,  $y = 1,137$ ,  $z = 32,757$ ) oluşturulmuştur. Kenetleme çalışması sonucunda elde edilen bağlanma enerjileri kcal/mol cinsinden verilmiş, protein-ligand etkileşimlerine ait iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) analizler BioVia Discovery Studio yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kenetleme parametrelerinin doğrulanması amacıyla, COX-1 aktif bölgesinde kokristalize halde bulunan selekoksib ve COX-2 aktif bölgesinde kokristalize halde bulunan rofekoksib molekülleri ile redocking çalışmaları gerçekleştirilmiş, elde edilen sonuçlar RMSD hesaplamaları üzerinden değerlendirilerek yöntemin validasyonu sağlanmıştır.

### **3.4. Fizikokimyasal Parametrelerin ve Farmakokinetik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerinin ve farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla SwissADME, Schrödinger Maestro ve MarvinView yazılımları kullanılmıştır. Bu kapsamda molekül ağırlığı, partiyon katsayısı (logP), pKa değerleri, hidrojen bağı donör sayısı ve hidrojen bağı akseptör sayısı gibi temel fizikokimyasal parametreler ile kan-beyin bariyerini geçiş, instestinal absorpsiyon ve plazma proteinlerine bağlanma oranı gibi farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır. Bileşikler söz konusu yazılımlarda iki boyutlu çizimleri ile kullanılmış olup bu çizimler ChemDraw Professional 16.0 yazılımı kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen fizikokimyasal parametre verileri, bileşiklerin ilaç benzerliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan “Lipinski'nin Beşler Kuralı” çerçevesinde analiz edilmiştir.

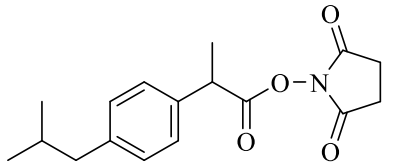
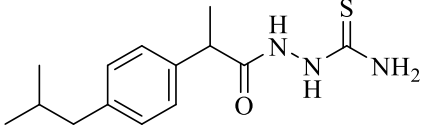
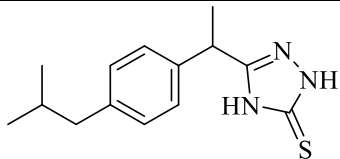
## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 3-[1-(4-İzobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi (Bileşik 3)

Belirtilen sentez yolağı doğrultusunda başlangıç maddesi olarak ibuprofen kullanılmış ve sırasıyla ibuprofen *N*-hidroksisüksinimid (**Bileşik 1**), ibuprofen tiyosemikarbazit (**Bileşik 2**) ve ibuprofen-triazoltiyon (**Bileşik 3**) türevleri sentezlenmiştir. Bileşik 1-3'e ait yüzde verimler, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri **Tablo 4.1.**'de sunulmuştur.

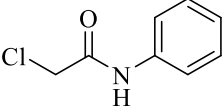
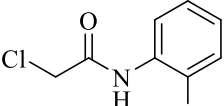
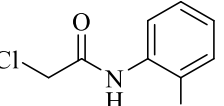
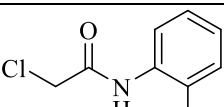
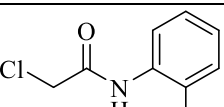
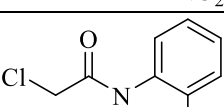
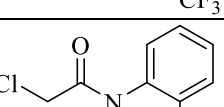
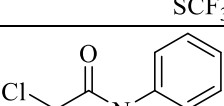
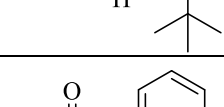
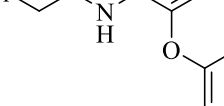
**Tablo 4.1. Bileşik 1-3 ara ürünlerinin yüzde verimleri, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri.**

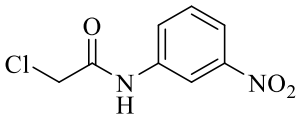
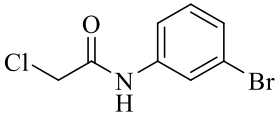
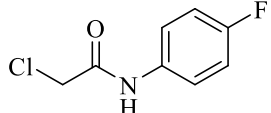
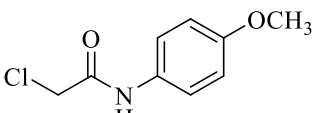
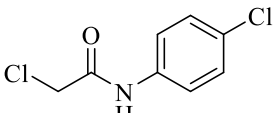
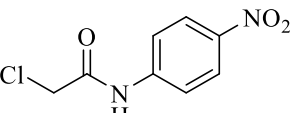
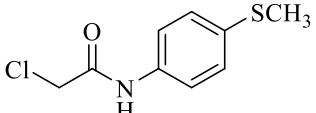
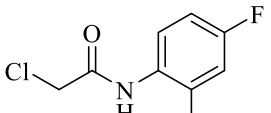
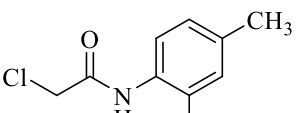
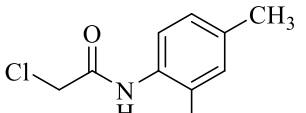
Bileşik	Kimyasal Yapı	% Verim	Erime D. (Bulunan)/Erime D. (Literatür)
Bileşik 1		89	82 °C / 82-84 °C (194)
Bileşik 2		85	177 °C / 177 °C (195)
Bileşik 3		80	129 °C / 128-130 °C (194)

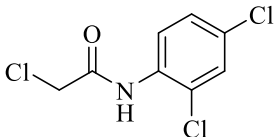
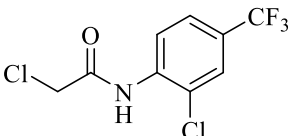
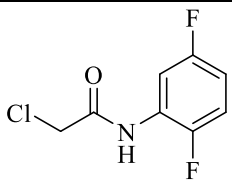
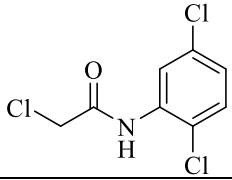
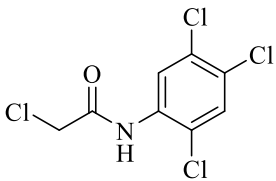
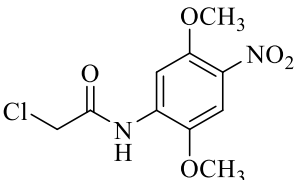
#### *N*-Aril/süstitüe arilasetamitlerin sentezi (Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>)

Çeşitli süstitüe anilinlerden yola çıkılarak **3.1.2.**'de verilen genel sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen **Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>** türevlerinin yüzde verimleri, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri **Tablo 4.2.**'de sunulmuştur.

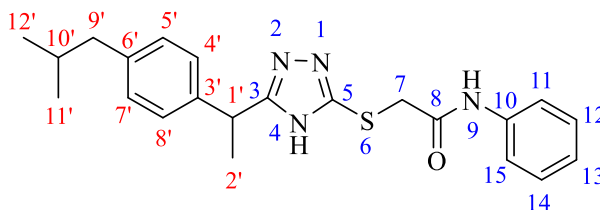
**Tablo 4.2.** *N*-Ariil/Sübstitüe arilasetamitlerin yüzde verimleri, bulunan ve literatürde bildirilen erime noktası değerleri.

Bileşik	Kimyasal Yapı	% Verim	Erime D. (Bulunan) /Erime D. (Literatür)
4a <sup>1</sup>		91,87	136 °C / 135-138 °C (196)
4a <sup>2</sup>		93,76	132-133 °C / 131-133 °C (197)
4a <sup>3</sup>		92,98	89-90 °C / 88-90 °C (198)
4a <sup>4</sup>		89,57	74 °C / 74-75 °C (199)
4a <sup>5</sup>		88,97	177-178 °C / 176-180 °C (200)
4a <sup>6</sup>		88,62	99 °C / 99-101 °C (201)
4a <sup>7</sup>		91,21	102-103 °C / 103 °C (67)
4a <sup>8</sup>		90,35	143 °C / 142-144 °C (67)
4a <sup>9</sup>		87,43	108 °C / 107-109 °C (202)
4a <sup>10</sup>		94,87	121 °C / 121-122 °C (200)

<b>4a<sup>11</sup></b>		86,89	182 °C / 181-183 °C (200)
<b>4a<sup>12</sup></b>		85,38	135 °C / 135-136 °C (67)
<b>4a<sup>13</sup></b>		91,36	131 °C / 131-132 °C (203)
<b>4a<sup>14</sup></b>		91,49	121 °C / 121-122 °C (203)
<b>4a<sup>15</sup></b>		92,31	169-170 °C / 168-170 °C (203)
<b>4a<sup>16</sup></b>		87,45	186 °C / 185-186 °C (203)
<b>4a<sup>17</sup></b>		88,65	140-141 °C / 140-142 °C (9)
<b>4a<sup>18</sup></b>		92,32	81-82 °C / 81-83 °C (202)
<b>4a<sup>19</sup></b>		91,63	149-150 °C / 148-150 °C (205)
<b>4a<sup>20</sup></b>		89,49	117 °C / 117-119 °C (206)

<b>4a<sup>21</sup></b>		88,40	112 °C / 112-113 °C (207)
<b>4a<sup>22</sup></b>		85,36	65 °C / 64-65 °C (208)
<b>4a<sup>23</sup></b>		89,71	116 °C / 116-117 °C (209)
<b>4a<sup>24</sup></b>		91,31	70 / 70 °C (210)
<b>4a<sup>25</sup></b>		88,55	125-126 °C / 125 °C (67)
<b>4a<sup>26</sup></b>		84,89	99 °C / 99-101 °C (67)

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit  
(Bileşik 5a<sup>1</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,34 g (2 mmol) 2-kloro-N-fenilasetamit (**Bileşik 4a<sup>1</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,54 g (% 70,45).

Beyaz renkte kristalize bir toz olup erime noktası 182-3 °C'dir. Suda çözünmez; aseton, asetonitril, etanol ve n-hekzanda az çözünür.

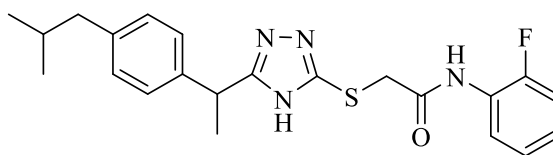
FT-IR spektrumunda (ATR) 3284 (NH gerilim), 3134 (aromatik C-H gerilim), 2956, 2929, 2869, 2851 (alifatik C-H gerilim), 1656 (C=O gerilim), 1620, 1597, 1548, 1512, 1488, 1460 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 844, 804 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (6H, d,  $J=4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,78 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,82-1,92 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,49 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,85 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}=16$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 3,92 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}=16$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,28 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_3\text{-}$ ), 7,11 (1H, t,  $J=8, 4$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,16 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,21 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 7,30 (2H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{12,14}$ ), 7,46 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{11,15}$ ), 9,64 (1H, s,  $\text{-CO-NH-}$ ), 10,36 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,28 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 22,37 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,16 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 36,13 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 37,89 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 44,98 ( $\text{CH-CH}_2\text{-C=}$ ), 119,83, 127,18, 128,90, 129,93, 135,72, 139,17, 141,20 (Ar-C), 149,70 ( $\text{N=C-S}$ ), 156,42 ( $\text{N=C-NH}$ ), 167,68 ( $\text{NH-C=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 395,1906, bulunan 395,1917,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 417,1725, bulunan 417,1726 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-florofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>2</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,37 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-florofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>2</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,623 g (% 75,60).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 164-5 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

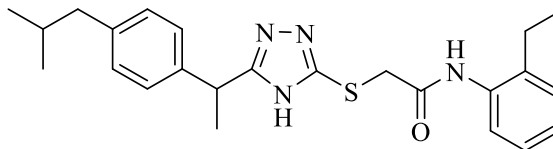
FT-IR spektrumunda (ATR) 3260 (NH gerilim), 3124 (aromatik C-H gerilim), 2959, 2868 (alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim), 1618, 1601, 1542, 1513, 1488, 1454 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 895, 871, 845, 808 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,92 (6H, d,  $J$ = 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,76 (3H, d,  $J$ = 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,83-1,90 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,48 (2H, d,  $J$ = 8 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,85 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}$ = 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 3,92 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}$ = 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,29 (1H, q,  $J$ = 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,07 (1H, t,  $J$ = 8, 4 Hz, Ar-H<sub>13</sub>), 7,13 (2H, d,  $J$ = 8 Hz, Ar-H<sub>5',7'</sub>), 7,15 (2H, d,  $J$ = 8 Hz, Ar-H<sub>4',8'</sub>), 7,21 (1H, t,  $J$ = 8 Hz, Ar-H<sub>14</sub>), 7,28 (1H, d,  $J$ = 8,4 Hz, Ar-H<sub>12</sub>), 8,45 (1H, t,  $J$ = 8 Hz, Ar-H<sub>15</sub>), 9,87 (1H, s, -CO-NH-), 10,56 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19,98 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,37 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,16 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,18 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,91 (CH<sub>3</sub>-CH-), 44,99 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 114,70, 114,89, 122,04, 124,35, 124,42, 124,50, 124,53, 127,22, 129,87, 137,93 (Ar-C), 141,31 (N=C-S), 151,52 (N=C-NH), 167,93 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 413,1811, bulunan 413,1816, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 435,1631, bulunan 435,1637 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-etilfenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>3</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,39 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-etilfenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>3</sup>**) kullanılarak 3.1.2’de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,656 g (% 77,72).

Beyaz renkte kristalize bir toz olup erime noktası 107-8 °C’dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; aseton, asetonitril, etanolde az, n-hekzanda iyi çözünür.

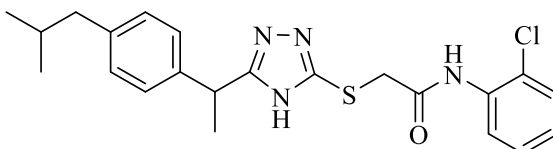
FT-IR spektrumunda (ATR) 3291 (NH gerilim), 3119 (aromatik C-H gerilim), 2959, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1651 (C=O gerilim), 1612, 1587, 1450 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 870, 846, 805 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>’de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,85 (6H, d, *J*= 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,03 (3H, t, *J*= 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,57 (3H, d, *J*= 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,74-1,81 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,38 (2H, d, *J*= 7,5 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C), 2,49 (2H, q, *J*= 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 4,01 (1H, d, *J*<sub>Ha</sub>= 15 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,04 (1H, d, *J*<sub>Hb</sub>= 15 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-) 4,23 (1H, q, *J*= 7 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,05 (1H, d, *J*= 7 Hz, Ar-*H*<sub>15</sub>), 7,12 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>5’,7’</sub>), 7,15 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>4’,8’</sub>), 7,16 (1H, t, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>13</sub>), 7,20 (1H, t, *J*= 5,5 Hz, Ar-*H*<sub>14</sub>), 7,38 (1H, d, *J*= 7,5 Hz, Ar-*H*<sub>12</sub>), 9,51 (1H, s, -CO-NH-), 13,83 (1H, s, triazol-NH) ppm’de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,62 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 20,92 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,63 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 24,12 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 30,05 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,10 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,38 (CH<sub>3</sub>-CH-), 44,66 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 125,80, 126,08, 126,38, 127,29, 128,97, 129,50, 135,81, 137,88 (Ar-C), 139,93 (N=C-S), 140,57 (N=C-NH), 167,18 (NH-C=O-) ppm’de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $C_{24}H_{30}N_4OS$   $[M+H]^+$ : hesaplanan 423,2219, bulunan 423,2231,  $[M+Na]^+$ : hesaplanan 445,2038, bulunan 445,2055 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-klorofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>4</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,4 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-klorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>4</sup>**) kullanılarak 3.1.2’de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,68 g (% 82,13).

Beyaz renkte bir toz olup erime derecesi 187-8 °C’dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

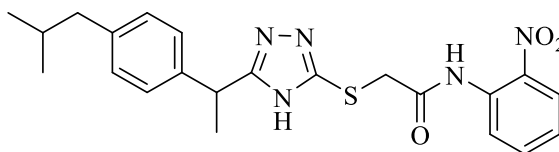
FT-IR spektrumunda (ATR) 3280 (NH gerilim), 3113 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2915, 2866 (alifatik C-H gerilim), 1662 (C=O gerilim), 1589, 1529, 1468, 1441 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 893, 847, 805 (aromatik C-H bükülme)  $cm^{-1}$ ’de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0,84 (6H, d,  $J= 6,5$  Hz,  $CH_3-CH-CH_3$ ), 1,56 (3H, d,  $J= 7$  Hz,  $CH_3-CH-$ ), 1,76-1,79 (1H, m,  $CH_3-CH-CH_3$ ), 2,38 (2H, d,  $J= 7$  Hz,  $-CH-CH_2-C-$ ), 4,06 (2H, s,  $-S-CH_2-CO-$ ), 4,23 (1H, q,  $J= 7,5$  Hz,  $-CH-CH_3-$ ), 7,04 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{5;7}$ ), 7,15 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{4;8}$ ), 7,18 (1H, t,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,32 (1H, t,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,47 (1H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{12}$ ), 7,85 (1H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 9,73 (1H, s,  $-CO-NH-$ ), 13,85 (1H, s, triazol-NH) ppm’de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  20,90 ( $\underline{C}H_3-CH-$ ), 22,63 ( $\underline{C}H_3-CH-\underline{C}H_3$ ), 30,04 ( $CH_3-\underline{C}H-CH_3$ ), 36,08 ( $S-\underline{C}H_2-C=O$ ), 37,33 ( $CH_3-\underline{C}H-$ ), 44,65 ( $CH-\underline{C}H_2-C=$ ), 125,15, 125,72, 126,46, 127,29, 127,96, 129,50, 129,89, 135,15 (Ar- $\underline{C}$ ), 139,93 ( $N=\underline{C}-S$ ), 140,63 ( $N=\underline{C}-NH$ ), 167,47 ( $NH-\underline{C}=O-$ ) ppm’de pikler görülmektedir.

HRMS,  $C_{22}H_{25}ClN_4OS$   $m/z$   $[M+H]^+$ : hesaplanan 429,1516, bulunan 429,1524, izotop piki  $[M+H+2]^+$ : hesaplanan 431,1510, bulunan 431,1499,  $[M+Na]^+$ : hesaplanan 451,1335, bulunan 451,1365, izotop piki  $[M+Na+2]^+$ : hesaplanan 453,1330, bulunan 453,1310 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>5</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,42 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-nitrofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>5</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi yöntemi (*etil asetat/n-hekzan=70:30*) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,668 (% 78,13).

Sarı renkte bir toz olup erime noktası 166-7 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve n-hekzanda az; aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3320 (NH gerilim), 3134 (aromatik C-H gerilim), 2963, 2927, 2868 (alifatik C-H gerilim), 1689 (C=O gerilim), 1607, 1585, 1548, 1487, 1453, (aromatik C=C ve C=N gerilim), 897, 867, 845 (aromatik C-H bükülme)  $cm^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

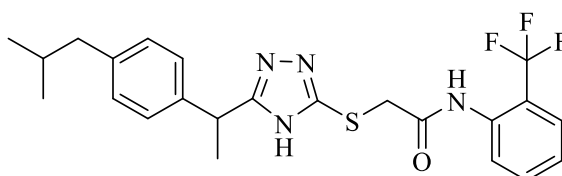
$^1H$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,91 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $CH_3-CH-CH_3$ ), 1,72 (3H, d,  $J=4$  Hz,  $CH_3-CH-$ ), 1,82-1,89 (1H, m,  $CH_3-CH-CH_3$ ), 2,46 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $-CH-CH_2-C-$ ), 3,98 (1H, d,  $J_{Ha}=16$  Hz,  $-S-CH_aH_b-CO-$ ), 4,03 (1H, d,  $J_{Hb}=16$  Hz,  $-S-CH_aH_b-CO-$ ), 4,25 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-CH-CH_3-$ ), 7,12 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5',7'}$ ), 7,19 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{4',8'}$ ), 7,21 (1H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,65 (1H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 8,16 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{12}$ ), 8,70 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 10,31 (1H, s,  $-CO-NH-$ ), 11,11 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}C$ -NMR spektrumunda (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20,09 ( $\underline{C}H_3-CH-$ ), 22,37 ( $\underline{C}H_3-CH-\underline{C}H_3$ ), 30,15 ( $CH_3-\underline{C}H-CH_3$ ), 36,69 ( $S-\underline{C}H_2-C=O$ ), 37,88 ( $CH_3-\underline{C}H-$ ), 44,98 ( $CH-$

$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 122,96, 123,68, 125,56, 127,23, 129,82, 134,09, 135,46 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 141,21 (N= $\underline{\text{C}}$ -S), 145,51 (N= $\underline{\text{C}}$ -NH), 168,32 (NH- $\underline{\text{C}}$ =O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 440,1756, bulunan 440,1769,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 462,1576, bulunan 462,1586 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-(triflorometil)fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>6</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,474 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-(triflorometil)fenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>6</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,668 g (% 72,29).

Kahve renkte kristalize bir toz olup erime noktası 107-8 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; aseton, asetonitril, n-hekzan, etanolde az çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3306 (NH gerilim), 3089, 3047 (aromatik C-H gerilim), 2955 (alifatik C-H gerilim), 1671 (C=O gerilim), 1614, 1591, 1537, 1453 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 894, 881, 847 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

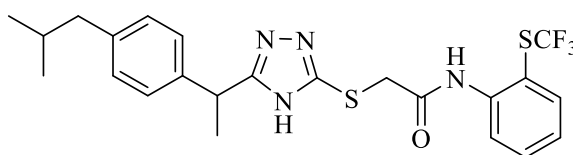
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,84 (6H, d,  $J=6,5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,56 (3H, d,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,75-1,80 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,38 (2H, d,  $J=7,5$  Hz,  $\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 4,04 (2H, s,  $\text{-S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,20 (1H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{-CH-CH}_3\text{-}$ ), 7,05 (2H, d,  $J=7$  Hz, Ar- $H_{5',7'}$ ), 7,16 (2H, d,  $J=7$  Hz, Ar- $H_{4',8'}$ ), 7,44 (1H, t,  $J=7,5$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,58 (1H, t,  $J=7,5$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,67 (1H, d,  $J=7,5$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 7,72 (1H, d,  $J=7,5$  Hz, Ar- $H_{12}$ ), 9,79 (1H, s,  $\text{-CO-NH-}$ ), 13,84 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20,77 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,62 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,04 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 35,72 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,10 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,65

(CH-CH<sub>2</sub>-C=), 120,70, 122,87, 125,05, 126,68, 126,72, 126,95, 127,28, 129,50, 133,48, 135,56, 140,01, 140,44 (Ar-C), 158,36 (N=C-S) 161,21 (N=C-NH), 167,96 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 463,1779, bulunan 463,1832, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 485,1599, bulunan 485,1653; ESI-MS, *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: bulunan 463,41, [M+Na]<sup>+</sup>: bulunan 485,38 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-((triflorometil)tiyo)fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>7</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,536 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-(triflorometil)tiyo)fenilasetamit (**Bileşik 4a<sup>7</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,724 g (% 73,27).

Kahve renkte bir toz olup erime noktası 118-120 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

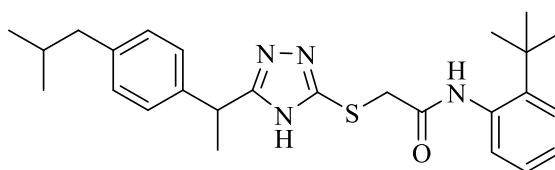
FT-IR spektrumunda (ATR) 3300 (NH gerilim), 3115 (aromatik C-H gerilim), 2954, 2869 (alifatik C-H gerilim), 1663 (C=O gerilim), 1583, 1530, 1461, 1438 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 895, 879, 845 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (6H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,72 (3H, d, *J*= 4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,82-1,89 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,46 (2H, d, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,97 (2H, s, -S-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,24 (1H, q, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,12 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>5',7'</sub>), 7,15 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>4',8'</sub>), 7,18 (1H, t, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>13</sub>), 7,52 (1H, t, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>14</sub>), 7,64 (1H, d, *J*= 7,5 Hz, Ar-H<sub>15</sub>), 8,43 (1H, d, *J*= 7,5 Hz, Ar-H<sub>12</sub>), 9,75 (1H, s, -CO-NH-), 10,38 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,02 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 22,34 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,16 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 36,16 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 37,86 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 44,97 ( $\text{CH-CH}_2\text{-C=}$ ), 114,70, 114,89, 121,89, 124,82, 127,16, 127,31, 129,83, 133,00 (Ar-C), 138,57 ( $\text{N=C-S}$ ) 141,27 ( $\text{N=C-NH}$ ), 167,36 ( $\text{NH-C=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 495,1500, bulunan 495,1505,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 517,1319, bulunan 517,1333 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-(tertbütil)fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>8</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,45 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-(tertbütil)fenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>8</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,703 g (% 78,11).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 114-6 °C'dir. Su, petrol eteri, n-hekzanda çözünmez; etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

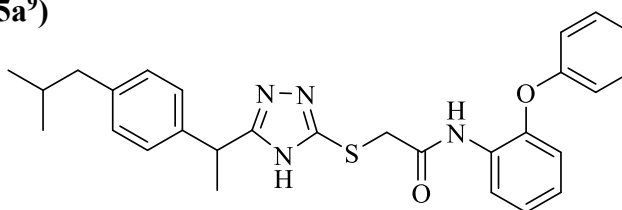
FT-IR spektrumunda (ATR) 3392 (NH gerilim), 3134 (aromatik C-H gerilim), 2955, 2868 (alifatik C-H gerilim), 1686 (C=O gerilim), 1640, 1579, 1519, 1443 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 890, 848, 805 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,62 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,69 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,79-1,89 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,45 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,96 (2H, s,  $-\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,21 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ -), 7,08 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,15 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 7,20 (1H, t,  $J=8,4$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,25 (1H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,40 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 7,47 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{12}$ ), 8,97 (1H, s,  $-\text{CO-NH-}$ ), 10,58 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,09 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 22,37 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,14 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,47 ( $=\text{C-}(\text{CH}_3)_3$ ), 34,57 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 37,10 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 44,96 ( $\text{CH-CH}_2\text{-C=}$ ), 114,07, 126,63, 126,79, 127,11, 128,62, 129,79, 134,95 (Ar-C), 145,51 ( $\text{N=C-S}$ ), 151,52 ( $\text{N=C-NH}$ ), 167,61 ( $\text{NH-C=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 451,2531, bulunan 451,2541,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 473,2351, bulunan 473,2344 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-fenoksifenil)asetamid (Bileşik 5a<sup>9</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,52 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-fenoksifenil)asetamid (**Bileşik 4a<sup>9</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan*=70:30) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,434 g (% 74,65).

Kahve renkte bir toz olup erime noktası 129-130 °C'dir. Su, petrol eteri ve etanolde çözünmez; aseton, asetonitril ve n-hekzanda az çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3258 (NH gerilim), 3119 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1698 (C=O gerilim), 1588, 1566, 1532, 1484, 1467, 1450 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 873, 842, 819 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

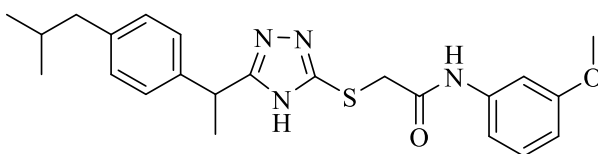
$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,62 (3H, d,  $J=4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,82-1,92 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,49 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,85 (2H, s,  $-\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,00 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 6,86-8,46 (13H, m, Ar-H), 9,61 (1H, s,  $-\text{CO-NH-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,10 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 22,38 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,19 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 36,21 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 37,75 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 45,00 ( $\text{CH-}$

$\underline{\text{CH}_2\text{-C=}}$ ), 118,07, 118,69, 121,40, 123,34, 124,31, 124,44, 127,19, 129,79, 129,84, 141,21, 145,51 ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}$ ), 152,48 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 157,26 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 167,57 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 487,2168, bulunan 487,2167,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 509,1987, bulunan 509,1976 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(3-metoksifenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>10</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,4 g (2 mmol) 2-kloro-N-(3-metoksifenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>10</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,64 g (% 77,21).

Gri renkte bir toz olup erime noktası 87-9 °C'dir. Su, petrol eteri ve n-hekzanda çözünmez; etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3302 (NH gerilim), 3130 (aromatik C-H gerilim), 2956, 2928, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1659 (C=O gerilim), 1608, 1545, 1510, 1491, 1456 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 852, 802, 779 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

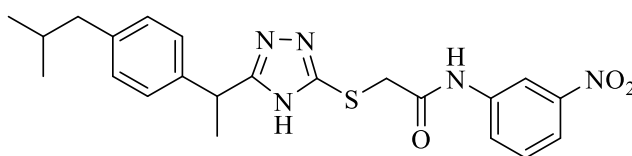
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,76 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,80-1,90 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,46 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,79 (3H, s,  $\text{-O-CH}_3$ ), 3,80 (2H, s,  $\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,27 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_3\text{-}$ ), 6,66 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{13}$ ), 6,88 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{15}$ ), 7,12 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{5,7}$ ), 7,15 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{4,8}$ ), 7,20 (1H, s,  $\text{Ar-H}_{11}$ ), 7,29 (1H, t,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{14}$ ), 9,70 (1H, s,  $\text{-CO-NH-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,33 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 30,16 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,58 ( $\text{S-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 38,01 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,99 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 55,29 ( $\text{-O-}$

$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 105,76, 110,18, 112,11, 127,14, 129,55, 129,84, 139,17 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 141,20 (N= $\underline{\text{C}}$ -S), 142,18 (=C-OCH<sub>3</sub>); 160,09 (N= $\underline{\text{C}}$ -NH), 167,68 (NH- $\underline{\text{C}}$ =O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$  C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 425,2011, bulunan 425,2000, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 447,1830, bulunan 447,1866 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-izobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(3-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>11</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,42 g (2 mmol) 2-kloro-N-(3-nitrofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>11</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan*=70:30) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,578 g (% 65,83).

Sarı renkte bir toz olup erime noktası 187-8 °C'dir. Su, petrol eteri ve etanolde çözünmez; n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

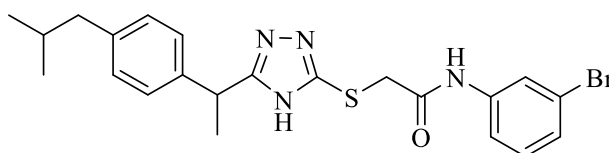
FT-IR spektrumunda (ATR) 3325 (NH gerilim), 3115 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2868 (alifatik C-H gerilim), 1675 (C=O gerilim), 1601, 1547, 1523, 1476, 1460 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 890, 835, 804 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,82 (6H, d,  $J$ = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,54 (3H, d,  $J$ = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,68-1,78 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,35 (2H, d,  $J$ = 7 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 4,05 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}$ = 15,5 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,09 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}$ = 15,5 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,19 (1H, q,  $J$ = 7 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 6,98 (2H, d,  $J$ = 8 Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,13 (2H, d,  $J$ = 8 Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 7,62 (1H, t,  $J$ = 8 Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,92 (1H, d,  $J$ = 7,5 Hz, Ar- $H_{15}$ ), 7,93 (1H, d,  $J$ = 7,5 Hz, Ar- $H_{13}$ ), 8,62 (1H, d,  $J$ = 4 Hz, Ar- $H_{11}$ ), 10,75 (1H, s, -CO-NH-), 13,79 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20,97 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,69 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,02 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,62 ( $\text{S-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,33 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,64 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 113,61, 118,37, 125,50, 127,28, 129,43, 130,73, 139,88 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 140,56 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 148,22 ( $=\text{C-NO}_2$ ), 148,46 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 167,66 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 440,1756, bulunan 440,1771,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 462,1576, bulunan 462,1586 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(3-bromofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>12</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,49 g (2 mmol) 2-kloro-N-(3-bromofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>12</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,465 g (% 69,26).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 164-5 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

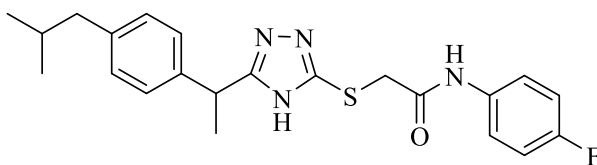
FT-IR spektrumunda (ATR) 3292 (NH gerilim), 3115 (aromatik C-H gerilim), 2959, 2869 (alifatik C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim), 1592, 1510, 1461, 1423 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 895, 867, 843 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,72 (3H, d,  $J=4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,82-1,89 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,48 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,81 (2H, s,  $\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,23 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 7,13 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,17 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 7,20 (1H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,26 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 7,36 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{13}$ ), 7,78 (1H, s, Ar- $H_{11}$ ), 9,86 (1H, s,  $-\text{CO-NH-}$ ), 10,46 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21,00 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,63 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 22,65 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,04 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,64 ( $\text{S-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,25 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,66 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 118,28, 121,84, 122,06, 126,44, 127,29, 129,47, 131,24, 139,90 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 140,51 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 141,01 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 167,20 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OSBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 473,1011, bulunan 473,1016,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : hesaplanan 475,1011, bulunan 475,0997,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 495,0830, bulunan 495,0818,  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ : hesaplanan 497,0830, bulunan 497,0799 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(4-florofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>13</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,37 g (2 mmol) 2-kloro-N-(4-florofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>13</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan*=70:30) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,658 g (% 79,85).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 182-3 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3260 (NH gerilim), 3124 (aromatik C-H gerilim), 2959, 2868 (alifatik C-H gerilim), 1665 (C=O gerilim), 1618, 1601, 1542, 1513, 1488 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 871, 845 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

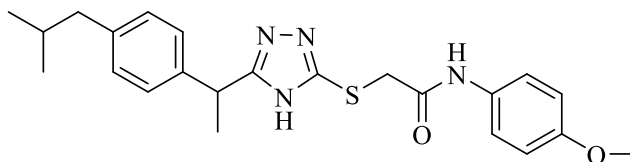
$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,77 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,80-1,90 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,49 (2H, d,  $J=4$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,83 (2H, s,  $\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,28 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 6,97 (2H, t,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{12,14}$ ), 7,15 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,20 (2H, d,  $J=8$  Hz,

Ar- $H_{4,8}$ ), 7,38 (1H, d,  $J=4$  Hz, Ar- $H_{11}$ ), 7,40 (1H, d,  $J=4$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 9,74 (1H, s, -CO-NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}$ C-NMR spektrumunda (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20,28 ( $\underline{CH}_3$ -CH-), 22,36 ( $\underline{CH}_3$ -CH- $\underline{CH}_3$ ), 30,18 ( $\underline{CH}_3$ -CH- $\underline{CH}_3$ ), 36,42 (S- $\underline{CH}_2$ -C=O), 38,06 ( $\underline{CH}_3$ -CH-), 44,99 (CH- $\underline{CH}_2$ -C=), 115,40, 121,60, 123,15, 127,15, 129,92, 133,00, 134,95 (Ar- $\underline{C}$ ), 138,57 (N= $\underline{C}$ -S), 141,27 (N= $\underline{C}$ -NH), 167,36 (NH- $\underline{C}$ =O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $C_{22}H_{25}FN_4OS$   $[M+H]^+$ : hesaplanan 413,1811, bulunan 413,1810,  $[M+Na]^+$ : hesaplanan 435,1630, bulunan 435,1637 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(4-metoksi fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>14</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,4 g (2 mmol) 2-kloro-N-(4-metoksifenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>14</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,62 g (% 75,03).

Kahve renkli kristalize bir toz olup erime derecesi 151-3 °C 'dir. Suda çözünmez; etanol ve n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3276 (NH gerilim), 3130, 3067 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2924, 2837 (alifatik C-H gerilim), 1648 (C=O gerilim), 1602, 1544, 1468, 1443 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 898, 840, 811 (aromatik C-H bükülme)  $cm^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

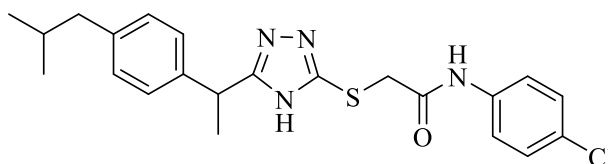
$^1$ H-NMR spektrumunda (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,92 (6H, d,  $J=4$  Hz,  $CH_3$ -CH- $CH_3$ ), 1,75 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $CH_3$ -CH-), 1,81-1,91 (1H, m,  $CH_3$ -CH- $CH_3$ ), 2,47 (2H, d,  $J=8$  Hz, -CH- $CH_2$ -C-), 3,79 (3H, s, -O- $CH_3$ ), 3,80 (2H, s, -S- $CH_2$ -CO-), 4,27 (1H, q,  $J=8$  Hz, -CH- $CH_3$ -), 6,82 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{12,14}$ ), 7,13 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ),

7,19 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{4',8'}$ ), 7,35 (2H, d,  $J= 12$  Hz, Ar- $H_{11,15}$ ), 9,52 (1H, s, -CO-NH-), 10,85 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,29 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,37 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,17 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 36,35 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 38,11 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 45,00 ( $\text{CH-CH}_2\text{-C=}$ ), 55,46 ( $-\text{O-CH}_3$ ), 114,07, 121,68, 127,16, 129,84, 131,09 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 149,70 ( $\text{N=C-S}$ ), 155,45 ( $=\text{C-OCH}_3$ ), 156,42 ( $\text{N=C-NH}$ ), 167,32 ( $\text{NH-C=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 425,2011, bulunan 425,2005,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 447,1831, bulunan 447,1864 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(4-klorofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>15</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,4 g (2 mmol) 2-kloro-N-(4-klorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>15</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,632 g (% 73,83).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 201-2 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; asetonitril, n-hekzan ve etanolde az, asetonda iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3257 (NH gerilim), 3194, 3129 (aromatik C-H gerilim), 2956, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1659 (C=O gerilim), 1603, 1513, 1488, 1460 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 896, 847, 829 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

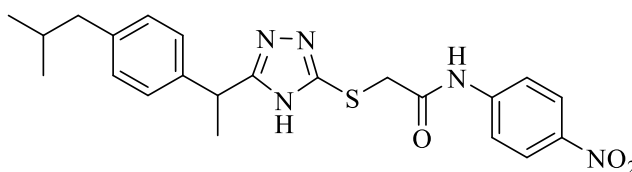
$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (6H, d,  $J= 8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,78 (3H, d,  $J= 4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,85-1,91 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,49 (2H, d,  $J= 4$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,82 (2H, s,  $-\text{S-CH}_2\text{-CO-}$ ), 4,29 (1H, q,  $J= 8, 4$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3-$ ), 7,16 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{5',7'}$ ), 7,20 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{4',8'}$ ), 7,24 (2H, d,  $J= 8$

Hz, Ar- $H_{12,14}$ ), 7,39 (2H, d,  $J=12$  Hz, Ar- $H_{11,15}$ ), 9,80 (1H, s, -CO-NH-), 10,29 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR & HSQC spektrumunda (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21,00 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,63 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,02 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,64 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,33 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,66 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 121,05, 127,29, 127,38, 129,13, 138,39 (Ar-C), 139,88 (N= $\underline{\text{C}}$ -S), 140,68 (N= $\underline{\text{C}}$ -NH), 166,94 (NH- $\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 429,1516, bulunan 429,1517,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : hesaplanan 431,1516, bulunan 431,1506,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 451,1335, bulunan 451,1344,  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ : hesaplanan 453,1335, bulunan 453,1299 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(4-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>16</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,43 g (2 mmol) 2-kloro-N-(4-nitrofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>16</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan=70:30*) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,68 g (% 77,09).

Sarı renkli kristalize bir toz olup erime derecesi 184-5 °C dir. Suda çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3310 (NH gerilim), 3123, 3015 (aromatik C-H gerilim), 2956, 2924, 2869 (alifatik C-H gerilim), 1668 (C=O gerilim), 1618, 1554, 1507, 1457 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 871, 854 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

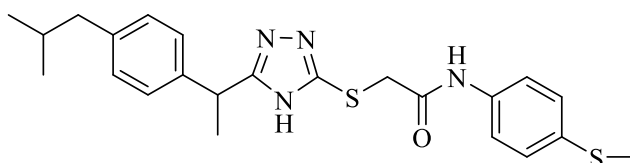
$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,80 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,84-1,93 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,51 (2H, d,  $J=8$  Hz, -CH- $\text{CH}_2\text{-C-}$ ), 3,80 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}=16$  Hz, -S- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 3,86 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}=16$

Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,33 (1H, q, *J*= 8, 4 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,19 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>5',7'</sub>), 7,22 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>4',8'</sub>), 7,52 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>11,15</sub>), 8,13 (2H, d, *J*= 12 Hz, Ar-H<sub>12,14</sub>), 10,48 (1H, s, -CO-NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,05 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,33 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,15 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,49 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,88 (CH<sub>3</sub>-CH-), 45,01 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 119,04, 124,93, 127,16, 130,05, 133,36, 135,54, 141,21 (Ar-C), 152,48 (N=C-S), 157,26 (N=C-NH), 167,91 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 440,1756, bulunan 440,1765, piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-*N*-(4-(metiltiyo)fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>17</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,43 g (2 mmol) 2-kloro-*N*-(4-(metiltiyo)fenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>17</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,645 g (% 73,29).

Kahve renkli kristalize bir toz olup erime derecesi 151-3 °C 'dir. Suda çözünmez; etanol ve n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3250 (NH gerilim), 3099, 3048, (aromatik C-H gerilim), 2953, 2920, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1663 (C=O gerilim), 1604, 1542, 1494 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 847, 815 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

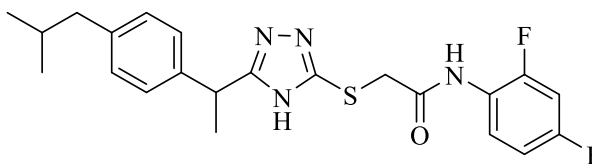
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,83 (6H, d, *J*= 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,55 (3H, d, *J*= 7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,74-1,79 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,37 (2H, d, *J*= 7 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 2,44 (3H, s, -S-CH<sub>3</sub>), 3,99 (1H, d, *J*<sub>Ha</sub>= 14,5 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,03 (1H, d, *J*<sub>Hb</sub>= 15 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,20 (1H, q, *J*= 7 Hz, -CH-

CH<sub>3</sub>-), 7,00 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>5',7'</sub>), 7,14 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>4',8'</sub>), 7,22 (2H, d, *J*= 7 Hz, Ar-*H*<sub>12,14</sub>), 7,53 (2H, d, *J*= 9 Hz, Ar-*H*<sub>11,15</sub>), 10,26 (1H, s, -CO-NH-) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 15,96 (S-CH<sub>3</sub>), 21,00 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,63 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 22,64 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,03 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,66 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,86 (CH<sub>3</sub>-CH), 44,66 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 120,19, 127,30, 127,55, 129,49, 132,43, 136,93 (Ar-C), 139,88 (N=C-S), 140,63 (N=C-NH), 166,64 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 441,1783, bulunan 441,1830, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 463,1602, bulunan 463,1651; ESI-MS, *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: bulunan 441,42, [M+Na]<sup>+</sup>: bulunan 463,40 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-*N*-(2,4-difloro fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>18</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,41 g (2 mmol) 2-kloro-*N*-(2,4-diflorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>18</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,726 g (% 84,42).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 164-5 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3267 (NH gerilim), 3119 (aromatik C-H gerilim), 2958, 2929, 2865 (alifatik C-H gerilim), 1661 (C=O gerilim), 1625, 1612, 1500, 1461 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 848, 824, 804 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

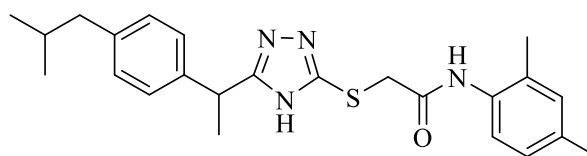
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 0,93 (6H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,76 (3H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,82-1,93 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,49 (2H, d,

$J= 8$  Hz,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-$ ), 3,84 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}= 16$  Hz,  $-\text{S}-\text{CH}_a\text{H}_b-\text{CO}-$ ), 3,91 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}= 16$  Hz,  $-\text{S}-\text{CH}_a\text{H}_b-\text{CO}-$ ), 4,23 (1H, q,  $J= 8, 4$  Hz,  $-\text{CH}-\text{CH}_3-$ ), 6,83 (1H, s, Ar- $H_{12}$ ), 6,89 (1H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,16 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,21 (2H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 8,27 (1H, d,  $J= 8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 9,86 (1H, s,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ), 10,28 (1H, s, triazol- $\text{NH}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20,91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}-$ ), 22,62 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 22,63 ( $\text{CH}_3-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,03 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ), 36,05 ( $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{O}$ ), 37,38 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ), 44,66 ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{O}$ ), 104,38, 104,57, 104,59, 104,78, 111,45, 111,47, 111,63, 111,65, 123,01, 123,10, 123,13, 125,43, 125,53, 127,30, 129,48, 139,91, 140,64, 153,05, 153,15, 155,03, 155,13, 157,85, 157,94 (Ar- $\underline{\text{C}}$ ), 159,79 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{S}$ ), 159,88 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{NH}$ ), 167,44 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}-$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 431,1717, bulunan 431,1733,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 453,1536, bulunan 453,1549 piki görülmektedir.

### 2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2,4-dimetilfenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>19</sup>)



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,39 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2,4-dimetilfenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>19</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,759 g (% 89,93).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 89-90 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

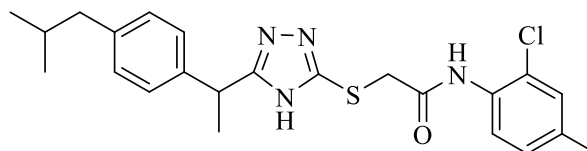
FT-IR spektrumunda (ATR) 3254 (NH gerilim), 3023 (aromatik C-H gerilim), 2949, 2920, 2866, 2841 (alifatik C-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1599, 1574, 1537, 1500, 1454 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 873, 842, 818 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (6H, d, *J*= 4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,71 (3H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,82-1,88 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,09 (3H, s, =C-CH<sub>3</sub>), 2,30 (3H, s, =C-CH<sub>3</sub>), 2,46 (2H, d, *J*= 4 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,89 (2H, s, -S-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,22 (1H, q, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 6,97 (1H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>14</sub>), 7,01 (1H, s, Ar-H<sub>12</sub>), 7,10 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>5,7</sub>), 7,16 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>4,8</sub>), 7,56 (1H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>15</sub>), 8,94 (1H, s, -CO-NH-), 10,47 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17,58 (CH<sub>3</sub>-C=), 20,12 (CH<sub>3</sub>-C=), 20,87 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,37 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,14 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,16 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,86 (CH<sub>3</sub>-CH-), 44,98 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 115,40, 121,60, 127,11, 127,15, 129,83, 131,10, 137,93, 141,31 (Ar-C), 149,70 (N=C-S), 157,26 (N=C-NH), 167,93 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 423,2219, bulunan 423,2231, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 445,2038, bulunan 445,2049 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2-kloro-4-metilfenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>20</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,434 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-kloro-4-metilfenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>20</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,638 g (% 72,17).

Açık kahve renkte bir toz olup erime noktası 104-5 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

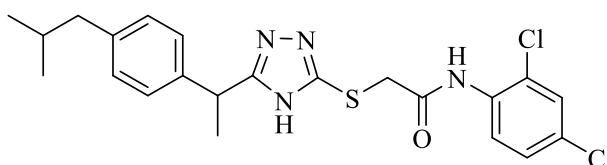
FT-IR spektrumunda (ATR) 3277 (R-NH gerilim), 3123 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1661 (C=O gerilim), 1609, 1587, 1485, 1451 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 874, 826, 804 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,71 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,80-1,90 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,30 (3H, s,  $-\text{C-CH}_3$ ), 2,46 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,85 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}=16$  Hz,  $-\text{S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 3,92 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}=16$  Hz,  $-\text{S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,24 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $-\text{CH-CH}_3$ ), 7,06 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{14}$ ), 7,11 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{5,7}$ ), 7,17 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{4,8}$ ), 7,28 (1H, s, Ar- $H_{12}$ ), 8,12 (1H, d,  $J=8$  Hz, Ar- $H_{15}$ ), 9,34 (1H, s,  $-\text{CO-NH-}$ ), 10,63 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,15 ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ), 20,64 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 22,37 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,15 ( $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 36,13 ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), 37,89 ( $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 44,99 ( $\text{CH-CH}_2\text{-C=}$ ), 122,41, 127,17, 128,16, 129,43, 129,80, 132,00 (Ar-C), 135,20 ( $\text{N=C-S}$ ), 141,18 ( $\text{N=C-NH}$ ), 167,37 ( $\text{NH-C=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 443,1672, bulunan 443,1674,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : hesaplanan 445,1672, bulunan 445,1646,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 465,1491, bulunan 465,1491,  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ : hesaplanan 467,1491, bulunan 467,1456 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2,4-dikloro fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>21</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,472 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2,4-diklorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>21</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan=65:35*) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,728 g (% 78,78).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 115-7 °C'dir. Su, petrol eteri ve etanolde çözünmez; n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3327 (NH gerilim), 3113 (aromatik C-H gerilim), 2950, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1586, 1523, 1455 (aromatik

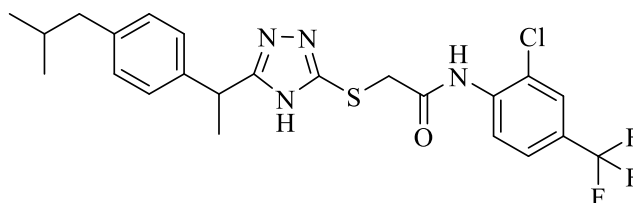
C=C ve C=N gerilim), 866, 843 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,83 (6H, d,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,55 (3H, d,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,74-1,79 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,37 (2H, d,  $J=7$  Hz,  $\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 4,04 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}=15$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,08 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}=15$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,22 (1H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{-CH-CH}_3\text{-}$ ), 7,02 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-}H_{5',7'}$ ), 7,14 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-}H_{4',8'}$ ), 7,40 (1H, dd,  $J=8,5, 2,5$  Hz,  $\text{Ar-}H_{14}$ ), 7,64 (1H, d,  $J=2,5$  Hz,  $\text{Ar-}H_{12}$ ), 7,87 (1H, d,  $J=8,5$  Hz,  $\text{Ar-}H_{15}$ ), 9,84 (1H, s,  $\text{-CO-NH-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20,93 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,62 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22,63 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 30,03 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,05 ( $\text{S-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,35 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,66 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 126,09, 126,56, 127,28, 128,08, 129,32, 129,47, 134,38 ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}$ ), 139,91 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 140,59 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 167,68 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 463,1126, bulunan 463,1182,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : hesaplanan 465,1126, bulunan 465,1153,  $[\text{M}+\text{H}+4]^+$ : hesaplanan 467,1126, bulunan 463,1151,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 485,0946, bulunan 485,1003,  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ : hesaplanan 487,0946, bulunan 487,0968,  $[\text{M}+\text{Na}+4]^+$ : hesaplanan 489,0946, bulunan 489,0973 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(2-kloro-4(triflorometil)fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>22</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,54 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2-kloro-4-(triflorometil)fenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>22</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,513 g (% 67,71).

Kahve renkte bir toz olup erime noktası 148-9 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

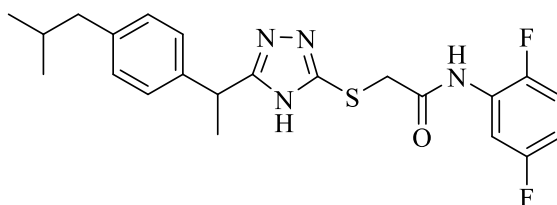
FT-IR spektrumunda (ATR) 3364 (NH gerilim), 3129 (aromatik C-H gerilim), 2966, 2873 (alifatik C-H gerilim), 1697 (C=O gerilim), 1613, 1591, 1529, 1485, 1466, 1454 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 887, 873, 848 (aromatik C-H bükülme)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (6H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 1,74 (3H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH-}$ ), 1,83-1,91 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ), 2,48 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_2\text{-C-}$ ), 3,94 (1H, d,  $J_{\text{Ha}}=16$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,00 (1H, d,  $J_{\text{Hb}}=16$  Hz,  $\text{-S-CH}_a\text{H}_b\text{-CO-}$ ), 4,25 (1H, q,  $J=8$  Hz,  $\text{-CH-CH}_3\text{-}$ ), 7,14 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{5',7'}$ ), 7,18 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{4',8'}$ ), 7,28 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{14}$ ), 7,54 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{Ar-H}_{15}$ ), 7,62 (1H, s,  $\text{Ar-H}_{12}$ ), 9,66 (1H, s,  $\text{-CO-NH-}$ ), 10,18 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20,93 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$ ), 22,59 ( $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ), 22,60 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30,02 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ), 36,21 ( $\text{S-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 37,31 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-}$ ), 44,63 ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$ ), 120,61, 122,77, 124,27, 124,94, 125,08, 125,17, 125,19, 125,22, 125,26, 125,56, 125,82, 126,08, 126,94, 126,99, 127,03, 127,10, 127,26, 129,44, 138,95 ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}$ ), 139,90 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-S}$ ), 140,54 ( $\text{N=}\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 168,10 ( $\text{NH-}\underline{\text{C}}\text{=O-}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : hesaplanan 497,1390, bulunan 497,1394,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ : hesaplanan 499,1384, bulunan 499,1374,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : hesaplanan 519,1209, bulunan 519,1233,  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ : hesaplanan 521,1209, bulunan 521,1204 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2,5-difloro fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>23</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,4 g (2 mmol) 2-kloro-*N*-(2,5-diflorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>23</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,698 g (% 81,16).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 105-7 °C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

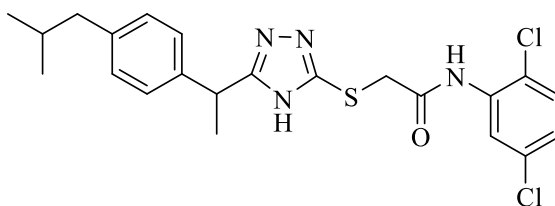
FT-IR spektrumunda (ATR) 3262 (NH gerilim), 3146 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2870 (alifatik C-H gerilim), 1667 (CO=NH gerilim), 1627, 1547, 1511, 1481, 1459, 1440 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 883, 844, 810 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (6H, d, *J*= 4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,77 (3H, d, *J*= 4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,84-1,91 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,49 (2H, d, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,84 (1H, d, *J*<sub>Ha</sub>= 15 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 3,92 (1H, d, *J*<sub>Hb</sub>= 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,3 (1H, q, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 6,71-8,23 (7H, m, Ar-*H*), 10,07 (1H, s, -CO-NH-), 10,32 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20,92 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,62 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 22,63 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,05 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,05 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,38 (CH<sub>3</sub>-CH-), 44,66 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 104,38, 104,57, 104,59, 104,78, 111,45, 111,47, 111,63, 111,65, 123,01, 123,10, 123,13, 125,26, 125,53, 127,30, 129,44, 139,93, 140,57, 153,05, 153,15, 155,03, 155,13, 157,85, 157,94 (Ar-C), 159,79 (N=C-S), 159,88 (N=C-NH), 167,18 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 431,1717, bulunan 431,1720, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 453,1537, bulunan 453,1549 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-*N*-(2,5-dikloro fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>24</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,47 g (2 mmol) 2-kloro-*N*-(2,5-diklorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>24</sup>**) kullanılarak 3.1.2’de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,854 g (% 92,42).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 133-5 °C’dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

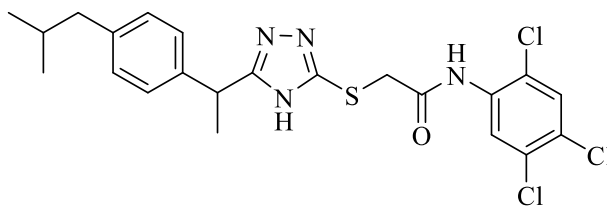
FT-IR spektrumunda (ATR) 3327 (NH gerilim), 3113 (aromatik C-H gerilim), 2956, 2867 (alifatik C-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1584, 1526, 1457 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 872, 845 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>’de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (6H, d, *J*= 4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,72 (3H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,80-1,91 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,47 (2H, d, *J*= 4 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,85 (1H, d, *J*<sub>Ha</sub>= 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 3,92 (1H, d, *J*<sub>Hb</sub>= 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,25 (1H, q, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,03 (1H, d, *J*=8 Hz, Ar-*H*<sub>12</sub>), 7,13 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>5,7</sub>), 7,18 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>4,8</sub>), 7,26 (1H, d, *J*= 8 Hz, Ar-*H*<sub>13</sub>), 8,41 (1H, s, Ar-*H*<sub>15</sub>), 9,50 (1H, s, -CO-NH-), 10,52 (1H, s, triazol-NH) ppm’de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,12 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,36 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,16 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,20 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,90 (CH<sub>3</sub>-CH-), 44,97 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 121,65, 122,10, 124,86, 127,16, 129,73, 129,86, 133,36, 135,54 (Ar-C), 141,18 (N=C-S), 148,76 (N=C-NH), 167,57 (NH-C=O-) ppm’de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 463,1126, bulunan 463,1141, [M+H+2]<sup>+</sup>: hesaplanan 465,1126, bulunan 465,1111, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 485,0946, bulunan 485,0932, [M+Na+2]<sup>+</sup>: hesaplanan 487,0946, bulunan 487,0916, [M+Na+4]<sup>+</sup>: hesaplanan 489,0946, bulunan 489,0893 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2,4,5-trikloro fenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>25</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,54 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2,4,5-triklorofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>25</sup>**) kullanılarak 3.1.2’de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,788 g (% 79,43).

Beyaz renkte bir toz olup erime noktası 132-4 °C’dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; n-hekzan ve etanolde az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3319 (NH gerilim), 3115 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2925, 2869 (alifatik C-H gerilim), 1681 (C=O gerilim), 1578, 1547, 1513, 1455 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 875, 844 (aromatik C-H bükülme) cm<sup>-1</sup>’de pikler görülmektedir.

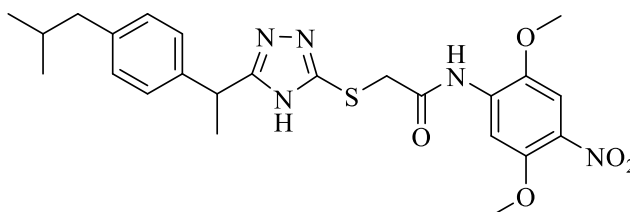
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,83 (6H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,64 (3H, d, *J*= 8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,72-1,82 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,39 (2H, d, *J*= 4 Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,81 (1H, d, *J*<sub>Ha</sub>= 16 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 3,88 (1H, d, *J*<sub>Hb</sub>= 15 Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,14 (1H, q, *J*= 8 Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,05 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>5’,7’</sub>), 7,08 (2H, d, *J*= 8 Hz, Ar-H<sub>4’,8’</sub>), 7,35 (1H, s, Ar-H<sub>15</sub>), 8,46 (1H, s, Ar-H<sub>12</sub>), 9,44 (1H, s, -CO-NH-), 10,13 (1H, s, triazol-NH) ppm’de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,08 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,35 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,17 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,18 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,91(CH<sub>3</sub>-CH-), 44,97 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 114,07, 119,04, 119,83, 123,15, 127,15, 129,86, 129,92, 130,05 (Ar-C), 152,48 (N=C-S), 157,26 (N=C-NH), 167,53 (NH-C=O-) ppm’de pikler görülmektedir.

HRMS, *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 497,0736, bulunan 497,0751, [M+H+2]<sup>+</sup>: hesaplanan 499,0736, bulunan 499,0712, [M+H+4]<sup>+</sup>: hesaplanan

501,0736, bulunan 501,0675,  $[M+Na]^+$ : hesaplanan 519,0556, bulunan 519,0552,  $[M+Na+2]^+$ : hesaplanan 521,0556, bulunan 521,0540,  $[M+Na+4]^+$ : hesaplanan 523,0556, bulunan 523,0500 piki görülmektedir.

**2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]-N-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenil)asetamit (Bileşik 5a<sup>26</sup>)**



0,52 g (2 mmol) 3-[1-(4-izobütilfenil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon (**Bileşik 3**) ve 0,54 g (2 mmol) 2-kloro-N-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenil)asetamit (**Bileşik 4a<sup>26</sup>**) kullanılarak 3.1.2'de verilen sentez yöntemi doğrultusunda elde edilen ürün, kolon kromatografisi ile (*etil asetat/n-hekzan=70:30*) ile saflaştırılmıştır. Verim: 0,526 g (% 63,71).

Koyu kahve renkte bir toz olup erime noktası 133-5 °C'dir. Su, petrol eteri ve etanolde çözünmez; n-hekzanda az, aseton ve asetonitrilde iyi çözünür.

FT-IR spektrumunda (ATR) 3306 (NH gerilim), 3100 (aromatik C-H gerilim), 2957, 2867, 2841 (alifatik C-H gerilim), 1681 (C=O gerilim), 1591, 1537, 1509, 1489, 1466, 1441 (aromatik C=C ve C=N gerilim), 867, 835, 805 (aromatik C-H bükülme)  $cm^{-1}$ 'de pikler görülmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,91 (6H, d,  $J=4$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1,74 (3H, d,  $J=8$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH-), 1,80-1,90 (1H, m, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2,47 (2H, d,  $J=4$  Hz, -CH-CH<sub>2</sub>-C-), 3,79 (3H, s, -O-CH<sub>3</sub>), 3,93 (1H, d,  $J_{Ha}=16$  Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 3,98 (1H, d,  $J_{Hb}=16$  Hz, -S-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CO-), 4,25 (1H, q,  $J=8$  Hz, -CH-CH<sub>3</sub>-), 7,12 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar-H<sub>5',7'</sub>), 7,18 (2H, d,  $J=8$  Hz, Ar-H<sub>4',8'</sub>), 7,52 (1H, s, Ar-H<sub>15</sub>), 8,42 (1H, s, Ar-H<sub>12</sub>), 9,59 (1H, s, -CO-NH-), 10,41 (1H, s, triazol-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20,05 (CH<sub>3</sub>-CH-), 22,32 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 30,17 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 36,49 (S-CH<sub>2</sub>-C=O), 37,88(CH<sub>3</sub>-CH-), 44,94 (CH-CH<sub>2</sub>-C=), 56,53 (-O-CH<sub>3</sub>), 56,99 (-OCH<sub>3</sub>), 104,99, 107,78, 127,12, 129,88, 132,62,

133,98, 141,11 (Ar-C), 141,45 (N=C-S), 149,70 (N=C-NH), 167,91 (NH-C=O-) ppm'de pikler görülmektedir.

HRMS,  $m/z$  C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 500,1967, bulunan 500,1958, [M+Na]<sup>+</sup>: hesaplanan 522,1787, bulunan 522,1780 piki görülmektedir.

## 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 4.2.1. *In vitro* Siklooksijenaz Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* siklooksijenaz enzim inhibitör aktivitelerinin değerlendirilmesinde referans bileşikler olarak COX-1 seçici inhibitör SC-560, COX-2 seçici inhibitörler selekoksib ve nimesulid ile klasik NSAİİ ilaç ibuprofen kullanılmıştır. Sentezlenen ve referans bileşiklerin 10<sup>-3</sup> ve 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı gösterdikleri yüzde inhibisyon değerleri ile IC<sub>50</sub> değerleri **Tablo 4.3.**'te sunulmuştur. 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonda % 50'nin üzerinde inhibisyon gösteren bileşikler için ise COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı 10<sup>-3</sup>-10<sup>-9</sup> M konsantrasyonlarda belirlenen yüzde inhibisyon değerleri ve IC<sub>50</sub> sonuçları sırasıyla **Tablo 4.4.** ve **Tablo 4.5.**'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı 10<sup>-3</sup> ve 10<sup>-4</sup> M'daki % inhibisyon değerleri.

Bileşikler	COX-1		COX-1 IC <sub>50</sub> (µM)	COX-2		COX-2 IC <sub>50</sub> (µM)
	% İnhibisyon			% İnhibisyon		
	10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-4</sup> M		10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-4</sup> M	
5a <sup>1</sup>	90,411	73,455	2,875	69,267	43,874	>100
	±1,821	±2,121	±0,120	±2,069	±1,057	
5a <sup>2</sup>	40,341	28,719	>1000	45,969	25,974	>1000
	±2,156	±1,151		±2,157	±0,989	
5a <sup>3</sup>	42,528	26,328	>1000	40,141	32,428	>1000
	±2,026	±0,969		±1,874	±1,226	
5a <sup>4</sup>	90,213	79,401	0,254	79,341	46,539	>100
	±1,348	±1,884	±0,010	±1,653	±0,944	
5a <sup>5</sup>	88,208	44,347	>100	88,515	82,715	1,921
	±3,310	±1,954		±2,051	±2,919	±0,086

<b>5a<sup>6</sup></b>	46,533 ±1,951	30,736 ±1,434	>1000	42,589 ±1,767	20,820 ±0,828	>1000
<b>5a<sup>7</sup></b>	36,896 ±1,241	31,464 ±1,374	>1000	47,584 ±2,241	38,169 ±1,530	>1000
<b>5a<sup>8</sup></b>	44,737 ±2,141	28,957 ±1,267	>1000	48,532 ±2,141	41,722 ±1,457	>1000
<b>5a<sup>9</sup></b>	29,618 ±0,928	21,046 ±0,959	>1000	41,074 ±1,527	27,651 ±0,931	>1000
<b>5a<sup>10</sup></b>	70,402 ±2,165	36,516 ±1,303	>100	82,923 ±3,149	40,028 ±1,528	>100
<b>5a<sup>11</sup></b>	73,569 ±2,556	43,125 ±2,047	>100	82,448 ±2,564	46,857 ±1,847	>100
<b>5a<sup>12</sup></b>	37,525 ±0,962	30,523 ±1,248	>1000	35,756 ±1,356	28,816 ±0,906	>1000
<b>5a<sup>13</sup></b>	46,512 ±2,214	40,697 ±1,756	>1000	80,341 ±3,274	41,522 ±2,047	>100
<b>5a<sup>14</sup></b>	<b>95,336</b> <b>±2,864</b>	<b>80,152</b> <b>±2,649</b>	<b>0,633</b> <b>±0,025</b>	<b>95,125</b> <b>±3,142</b>	<b>88,247</b> <b>±3,036</b>	<b>0,240</b> <b>±0,010</b>
<b>5a<sup>15</sup></b>	<b>85,418</b> <b>±2,954</b>	<b>46,562</b> <b>±2,169</b>	<b>&gt;100</b>	<b>88,514</b> <b>±3,023</b>	<b>78,968</b> <b>±2,574</b>	<b>2,881</b> <b>±0,136</b>
<b>5a<sup>16</sup></b>	<b>89,246</b> <b>±2,258</b>	<b>78,406</b> <b>±1,956</b>	<b>0,527</b> <b>±0,021</b>	<b>93,510</b> <b>±2,415</b>	<b>89,324</b> <b>±2,287</b>	<b>0,169</b> <b>±0,007</b>
<b>5a<sup>17</sup></b>	35,728 ±1,018	30,414 ±1,226	>1000	41,015 ±0,851	24,335 ±0,958	>1000
<b>5a<sup>18</sup></b>	45,269 ±1,341	21,574 ±0,907	>1000	41,664 ±1,956	30,026 ±1,132	>1000
<b>5a<sup>19</sup></b>	39,097 ±1,251	33,420 ±1,566	>1000	42,315 ±1,823	25,408 ±1,078	>1000
<b>5a<sup>20</sup></b>	65,231 ±2,858	42,994 ±1,557	>100	78,748 ±2,851	45,802 ±1,428	>100
<b>5a<sup>21</sup></b>	44,157 ±1,855	34,759 ±1,023	>1000	78,120 ±3,047	48,458 ±2,158	>100
<b>5a<sup>22</sup></b>	35,834 ±1,220	30,169 ±1,348	>1000	29,318 ±0,979	24,534 ±1,040	>1000

<b>5a<sup>23</sup></b>	47,485	41,858	>1000	36,402	29,164	>1000
	±2,126	±0,974		±0,947	±0,820	
<b>5a<sup>24</sup></b>	47,058	42,890	>1000	75,623	40,211	>100
	±2,196	±2,047		±2,321	±1,059	
<b>5a<sup>25</sup></b>	69,412	41,513	>100	79,107	44,347	>100
	±2,357	±1,826		±2,910	±1,523	
<b>5a<sup>26</sup></b>	<b>91,502</b>	<b>79,475</b>	<b>0,390</b>	<b>90,716</b>	<b>81,243</b>	<b>0,326</b>
	<b>±3,512</b>	<b>±2,578</b>	<b>±0,017</b>	<b>±2,868</b>	<b>±1,938</b>	<b>±0,014</b>
<b>SC560</b>	99,076	96,274	0.006	-	-	-
	±2,165	±1,864	±0.0002			
<b>İbuprofen</b>	98,152	89,361	2,450	98,234	88,155	5,326
	±1,058	±1,245	±0,135	±1,208	±1,348	±0,218
<b>Selekoksib</b>	-	-		92,327	85,485	0,132
				±1,425	±1,303	±0,005
<b>Nimesulid</b>	-	-		97,821	89,575	1,684
				±1,214	±1,049	±0,079

**Tablo 4.4.** Seçilen türevler ve SC560 ile ibuprofenin  $10^{-3}$  ve  $10^{-9}$  M'da COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC<sub>50</sub> değerleri.

<b>Bileşikler</b>	<b>COX-1 % İnhibisyon</b>							<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
	<b>10<sup>-3</sup> M</b>	<b>10<sup>-4</sup> M</b>	<b>10<sup>-5</sup> M</b>	<b>10<sup>-6</sup> M</b>	<b>10<sup>-7</sup> M</b>	<b>10<sup>-8</sup> M</b>	<b>10<sup>-9</sup> M</b>	
<b>5a<sup>1</sup></b>	90,411	73,455	61,269	46,812	30,856	24,067	21,167	2,875
	±1,821	±2,121	±1,334	±1,230	±0,873	±0,927	±0,868	±0,120
<b>5a<sup>4</sup></b>	90,213	79,401	66,769	63,562	45,206	31,764	21,055	0,254
	±1,348	±1,884	±1,764	±1,327	±0,968	±1,079	±0,905	±0,010
<b>5a<sup>14</sup></b>	95,336	80,152	76,054	62,182	45,237	41,620	18,487	0,633
	±2,864	±2,649	±2,474	±1,923	±2,069	±2,040	±0,846	±0,025
<b>5a<sup>16</sup></b>	89,246	78,406	65,827	60,030	45,154	32,763	24,214	0,527
	±2,258	±1,956	±2,012	±1,140	±2,148	±1,056	±0,919	±0,021
<b>5a<sup>26</sup></b>	91,502	79,475	70,373	65,168	43,435	37,835	21,772	0,390
	±3,512	±2,578	±1,868	±2,256	±1,647	±1,582	±1,087	±0,017
<b>SC560</b>	99,076	96,274	90,623	81,048	74,548	66,915	31,356	0,006
	±2,165	±1,864	±1,477	±1,658	±1,204	±0,986	±0,841	± 0,0002

<b>İbuprofen</b>	98,152	89,361	64,748	47,138	21,795	15,186	13,075	2,450
	±1,058	±1,245	±1,036	±0,873	±0,812	±0,528	±0,417	±0,135

**Tablo 4.5.** Seçilen türevler ve ibuprofen, selekoksib ve nimesulidin  $10^{-3}$  ve  $10^{-9}$  M 'da COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC<sub>50</sub> değerleri.

<b>Bileşikler</b>	<b>COX-2 % İnhibisyon</b>							<b>IC<sub>50</sub> (<math>\mu</math>M)</b>
	<b><math>10^{-3}</math> M</b>	<b><math>10^{-4}</math> M</b>	<b><math>10^{-5}</math> M</b>	<b><math>10^{-6}</math> M</b>	<b><math>10^{-7}</math> M</b>	<b><math>10^{-8}</math> M</b>	<b><math>10^{-9}</math> M</b>	
<b>5a<sup>5</sup></b>	88,515	82,715	77,165	43,065	40,625	21,035	18,456	1,921
	±2,051	±2,919	±2,926	±2,186	±1,518	±0,979	±0,774	±0,086
<b>5a<sup>14</sup></b>	95,125	88,247	81,476	74,022	45,469	29,412	22,317	0,240
	±3,142	±3,036	±2,787	±3,184	±2,056	±1,374	±0,969	±0,010
<b>5a<sup>15</sup></b>	88,514	78,968	69,204	43,137	40,262	25,839	20,034	2,881
	±3,023	±2,574	±2,484	±2,052	±1,874	±1,068	±0,925	±0,136
<b>5a<sup>16</sup></b>	93,510	89,324	80,485	76,047	47,133	24,302	20,414	0,169
	±2,415	±2,287	±2,549	±2,220	±2,103	±1,185	±0,818	±0,007
<b>5a<sup>26</sup></b>	90,716	81,243	64,582	60,151	44,758	26,383	20,062	0,326
	±2,868	±1,938	±3,005	±2,730	±1,662	±1,123	±0,969	±0,014
<b>İbuprofen</b>	98,234	88,155	69,516	36,387	29,428	24,032	17,083	5,326
	±1,208	±1,348	±1,024	±0,841	±0,547	±0,420	±0,378	±0,218
<b>Selekoksib</b>	92,327	85,485	80,024	77,187	48,305	23,022	18,979	0,132
	±1,425	±1,303	±1,217	±1,299	±0,925	±0,784	±0,630	±0,005
<b>Nimesulid</b>	97,821	89,575	78,693	48,284	32,978	21,302	14,125	1,684
	±1,214	±1,049	±1,142	±0,842	±0,623	±0,475	±0,401	±0,079

#### 4.2.2. Sitotoksisite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile MCF-7 (insan meme kanseri hücre hattı), HT-29 (insan kolon kanser hücre hattı), HepG2 (insan karaciğer kanseri hücre hattı), C6 (sıçan glioma kanser hücre hattı) ve NIH3T3 (fare embriyo fibroblast hücre hattı) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri referans bileşik doksorubisin ile karşılaştırılmış ve sonuçlar **Tablo 4.6.**'da sunulmuştur.

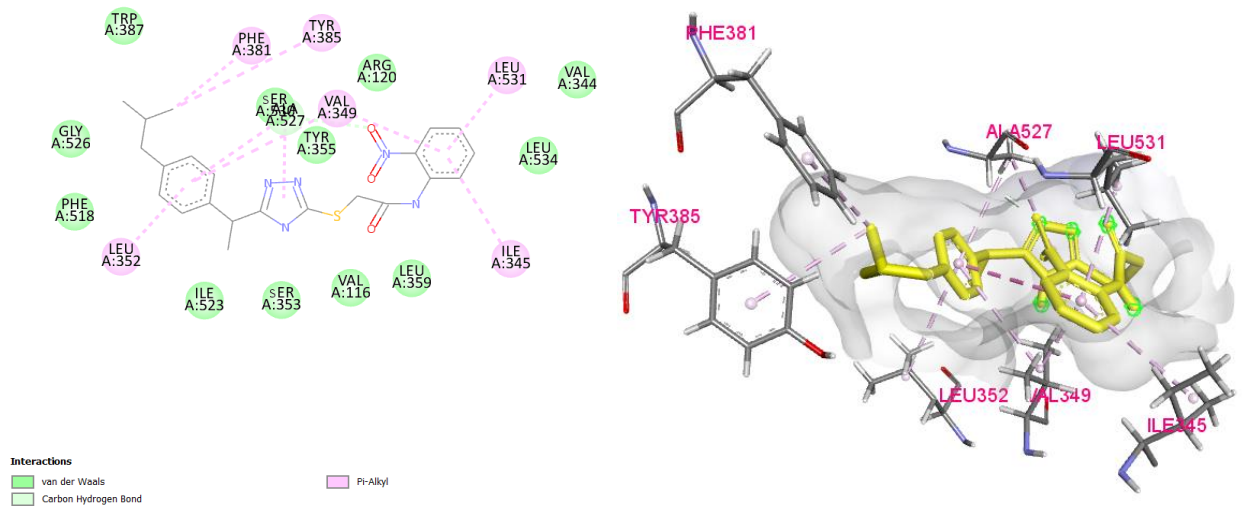
**Tablo 4.6.** Sentezlenen bileşiklerin MCF-7, HT-29, HepG2, C6 ve NIH3T3 hücre hatlarındaki IC<sub>50</sub> değerleri (µM).

Bileşik	IC <sub>50</sub> (µM)				
	MCF7	HT29	HepG2	C6	NIH3T3
5a <sup>1</sup>	>500	90,367±3,418	>500	124,429±4,629	>500
5a <sup>2</sup>	96,830±3,265	40,695±1,728	66,468±2,935	>500	250,748±10,750
5a <sup>3</sup>	50,436±2,154	65,389±2,526	53,056±1,854	49,741±1,767	85,459±3,145
5a <sup>4</sup>	>500	174,345±5,159	>500	156,168±3,058	210,587±9,468
5a <sup>5</sup>	<b>3,550±0,123</b>	<b>14,240±0,574</b>	<b>17,484±0,664</b>	<b>30,544±1,115</b>	<b>216,835±5,840</b>
5a <sup>6</sup>	25,154±1,125	41,620±1,859	64,864±2,564	30,634±1,185	136,510±1,508
5a <sup>7</sup>	69,521±3,028	77,075±3,154	>500	41,274±1,584	190,368±8,231
5a <sup>8</sup>	>500	104,267,4.264	>500	66,230±1,956	>500
5a <sup>9</sup>	114,745±4,284	250,358±10,84	>500	86,120±2,284	210,662±8,025
5a <sup>10</sup>	>500	>500	>500	97,106±2,158	>500
5a <sup>11</sup>	100,256±3,434	120,842±5,346	>500	95,236±3,674	162,357±7,520
5a <sup>12</sup>	72,510±2,732	>500	>500	>500	>500
5a <sup>13</sup>	52,028±1,855	39,851±1,359	41,356±1,423	77,450±2,936	105,850±4,213
5a <sup>14</sup>	<b>13,368±0,510</b>	<b>15,484±0,674</b>	<b>23,684±0,851</b>	<b>27,467±1,254</b>	<b>142,940±3,906</b>
5a <sup>15</sup>	<b>4,264±0,188</b>	<b>15,332±0,636</b>	<b>12,868±0,551</b>	<b>26,721±1,074</b>	<b>&gt;500</b>
5a <sup>16</sup>	<b>10,145±0,448</b>	<b>21,662±0,836</b>	<b>12,426±0,527</b>	<b>26,684±1,198</b>	<b>450,600±11,642</b>
5a <sup>17</sup>	<b>21,227±0,965</b>	<b>14,069±0,674</b>	<b>44,559±2,184</b>	<b>29,567±1,384</b>	<b>295,850±7,251</b>
5a <sup>18</sup>	>500	>500	150,236±5,215	>500	>500
5a <sup>19</sup>	>500	>500	89,368±3,155	102,457±4,358	>500
5a <sup>20</sup>	>500	80,648±3,284	>500	103,248±4,045	>500
5a <sup>21</sup>	<b>5,719±0,233</b>	<b>35,238±0,978</b>	<b>11,154±0,369</b>	<b>47,466±2,035</b>	<b>162,615±2,332</b>
5a <sup>22</sup>	>500	136,127±4,212	129,845±3,428	104,526±4,557	150,356±6,254
5a <sup>23</sup>	>500	75,230±2,759	>500	95,458±2,434	90,157±3,258
5a <sup>24</sup>	>500	>500	>500	>500	>500
5a <sup>25</sup>	67,255±1,856	57,956±2,068	50,458±1,857	70,236±2,562	78,956±3,169
5a <sup>26</sup>	<b>3,848±0,156</b>	<b>17,106±0,597</b>	<b>18,340±0,762</b>	<b>25,867±1,128</b>	<b>&gt;500</b>
<b>Doksorubisin</b>	2,985±0,191	12,365±0,527	10,687±0,968	23.625±1.524	>500

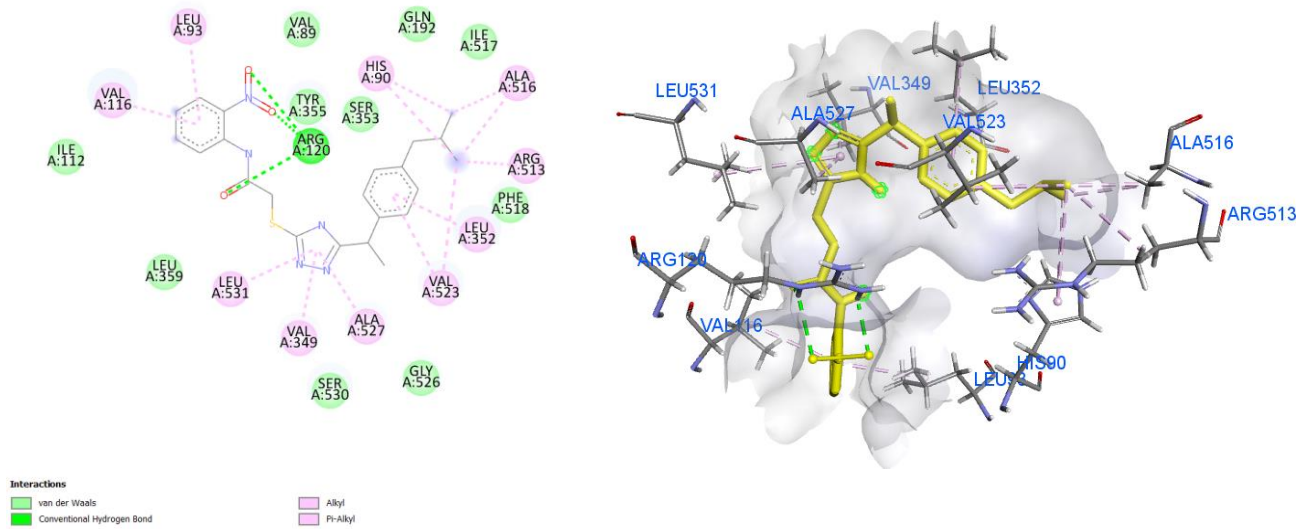
### 4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

Güçlü ve selektif COX-2 inhibitör aktivite gösteren **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-1 ve COX-2 enzimleri ile etkileşimlerini incelemek amacıyla moleküler kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda COX-1 enzimi için “3KK6”, COX-2 enzimi için ise “5KIR” kodlu protein yapıları kullanılmıştır. Kenetleme protokolünün validasyonu amacıyla kokristalize selekoksib molekülünün COX-1 enziminin aktif bölgesinde gerçekleştirilen moleküler kenetleme sonucunda -11,2 kcal/mol bağlanma enerjisi ve 1,16 Å RMSD değeri elde edilmiş olup benzer şekilde rofekoksib molekülünün COX-2 enziminin aktif bölgesinde gerçekleştirilen moleküler kenetleme sonucunda -10,3 kcal/mol bağlanma enerjisi ve 0,74 Å RMSD değeri belirlenmiştir. Bu sonuçlar kullanılan docking metodolojisinin güvenilir olduğunu göstermektedir.

**5a<sup>5</sup>** bileşiği ile COX-1 ve COX-2 enzimleri kullanılarak gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları sonucunda elde edilen bağlanma enerjisi değerleri ise sırasıyla -7,1 kcal/mol, -8,5 kcal/mol olup bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aktif bölgesindeki aminoasitler ile oluşturduğu etkileşimler iki boyutlu ve üç boyutlu olarak **Şekil 4.1.** ve **Şekil 4.2.**'de sunulmuştur.



**Şekil 4.1.** **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-1 enziminin aktif bölgesindeki etkileşimlerinin iki boyutlu ve üç boyutlu gösterimi.



**Şekil 4.2.** 5a<sup>5</sup> bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki etkileşimlerinin iki boyutlu ve üç boyutlu gösterimi.

#### 4.4. Fizikokimyasal Parametrelerin ve Farmakokinetik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tasarlanan bileşiklere ait fizikokimyasal parametreler (molekül ağırlığı, partiyon katsayısı, pKa değerleri, hidrojen bağı donör ve akseptör sayıları ile polar yüzey alanı) ile farmakokinetik özellikler (kan beyin bariyeri, intestinal absorpsiyon değeri, plazma proteinlerine bağlanma, Caco2 değeri) SwissADME, Schrödinger Maestro ve MarvinView yazılımları kullanılarak hesaplanmıştır. Bu kapsamda bileşiklerin iki boyutlu yapıları ChemDraw Professional 16.0 programı ile oluşturulmuş ve söz konusu yazılımlara aktarılmıştır. Elde edilen analiz sonuçları değerlendirilmiş ve ilgili veriler **Tablo 4.7.** ve **Tablo 4.8.**'de sunulmuştur.

**Tablo 4.7.** Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan bazı fizikokimyasal parametre değerleri.

Bileşik	Moleküler Ağırlık (g/mol)	Hidrojen Bağı Akseptör Sayısı	Hidrojen Bağı Dönör Sayısı	TPSA (Å <sup>2</sup> )	pKa1	pKa2	LogP
	<500	≤10	≤5	<150			≤5
5a <sup>1</sup>	394,53	3	2	95,97	8,86	13,65	4,16
5a <sup>2</sup>	412,52	4	2	95,97	8,86	11,67	4,64
5a <sup>3</sup>	422,59	3	2	95,97	8,86	13,72	4,89
5a <sup>4</sup>	428,98	3	2	95,97	8,86	12,35	4,85
5a <sup>5</sup>	439,53	5	2	141,79	8,86	11,34	3,73
5a <sup>6</sup>	462,53	6	2	95,97	8,86	12,45	5,38
5a <sup>7</sup>	494,60	6	2	121,27	8,86	12,45	5,77
5a <sup>8</sup>	450,64	3	2	95,97	8,86	13,61	5,51
5a <sup>9</sup>	486,63	4	2	105,20	8,86	12,03	5,52
5a <sup>10</sup>	424,56	4	2	105,20	8,86	13,29	4,38
5a <sup>11</sup>	439,53	5	2	141,79	8,86	13,08	3,55
5a <sup>12</sup>	473,43	3	2	95,97	8,86	13,42	4,90
5a <sup>13</sup>	412,52	4	2	95,97	8,86	13,86	4,48
5a <sup>14</sup>	424,56	4	2	105,20	8,86	14,10	4,21
5a <sup>15</sup>	428,98	3	2	95,97	8,86	13,61	4,70
5a <sup>16</sup>	439,53	5	2	141,79	8,86	12,97	3,52
5a <sup>17</sup>	440,62	3	2	121,27	8,86	13,68	4,76
5a <sup>18</sup>	430,51	5	2	95,97	8,86	11,78	4,94
5a <sup>19</sup>	422,59	3	2	95,97	8,86	14,06	5,03
5a <sup>20</sup>	443,00	3	2	95,97	8,86	12,54	5,23
5a <sup>21</sup>	463,42	3	2	95,97	8,86	11,68	5,39
5a <sup>22</sup>	496,98	6	2	95,97	8,86	12,43	5,90
5a <sup>23</sup>	430,51	5	2	95,97	8,86	11,41	4,72
5a <sup>24</sup>	463,42	3	2	95,97	8,86	12,19	5,33
5a <sup>25</sup>	497,87	3	2	95,97	8,86	12,21	5,93
5a <sup>26</sup>	499,58	7	2	160,25	8,86	11,57	3,61

(TPSA = Total Polar Yüzey Alanı)

**Tablo 4.8.** Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan bazı farmakokinetik parametre değerleri.

<b>Bileşik</b>	<b>LogBB</b>	<b>Caco-2</b>	<b>HIA</b>	<b>Plazma Proteinlerine Bağlanma</b>
<b>5a<sup>1</sup></b>	-0,977	0,921	93,297	99,97
<b>5a<sup>2</sup></b>	-0,877	0,857	92,483	99,98
<b>5a<sup>3</sup></b>	-1,021	0,92	91,725	99,99
<b>5a<sup>4</sup></b>	-0,807	0,87	91,637	99,99
<b>5a<sup>5</sup></b>	-1,486	-0,177	80,203	99,99
<b>5a<sup>6</sup></b>	-0,698	0,925	90,024	99,99
<b>5a<sup>7</sup></b>	-0,54	0,871	88,414	100
<b>5a<sup>8</sup></b>	-0,869	0,877	91,627	100
<b>5a<sup>9</sup></b>	-0,997	0,816	93,401	100
<b>5a<sup>10</sup></b>	-1,092	0,893	94,195	99,96
<b>5a<sup>11</sup></b>	-2,037	-0,234	80,171	99,97
<b>5a<sup>12</sup></b>	-0,845	0,875	92,481	99,98
<b>5a<sup>13</sup></b>	-0,898	0,983	92,735	99,99
<b>5a<sup>14</sup></b>	-1,023	1,022	94,229	99,98
<b>5a<sup>15</sup></b>	-0,823	0,938	91,834	99,97
<b>5a<sup>16</sup></b>	-2,069	-0,239	80,203	99,97
<b>5a<sup>17</sup></b>	-0,957	0,941	92,878	99,96
<b>5a<sup>18</sup></b>	-0,737	0,932	91,818	100
<b>5a<sup>19</sup></b>	-0,92	0,987	93,091	99,97
<b>5a<sup>20</sup></b>	-0,862	0,937	91,632	99,97
<b>5a<sup>21</sup></b>	-0,304	0,888	90,174	99,98
<b>5a<sup>22</sup></b>	-0,419	0,88	89,299	100
<b>5a<sup>23</sup></b>	-0,769	0,893	92,559	100
<b>5a<sup>24</sup></b>	-0,303	0,884	90,887	99,98
<b>5a<sup>25</sup></b>	-0,456	0,862	89,883	99,99
<b>5a<sup>26</sup></b>	-2,348	-0,39	75,959	99,98

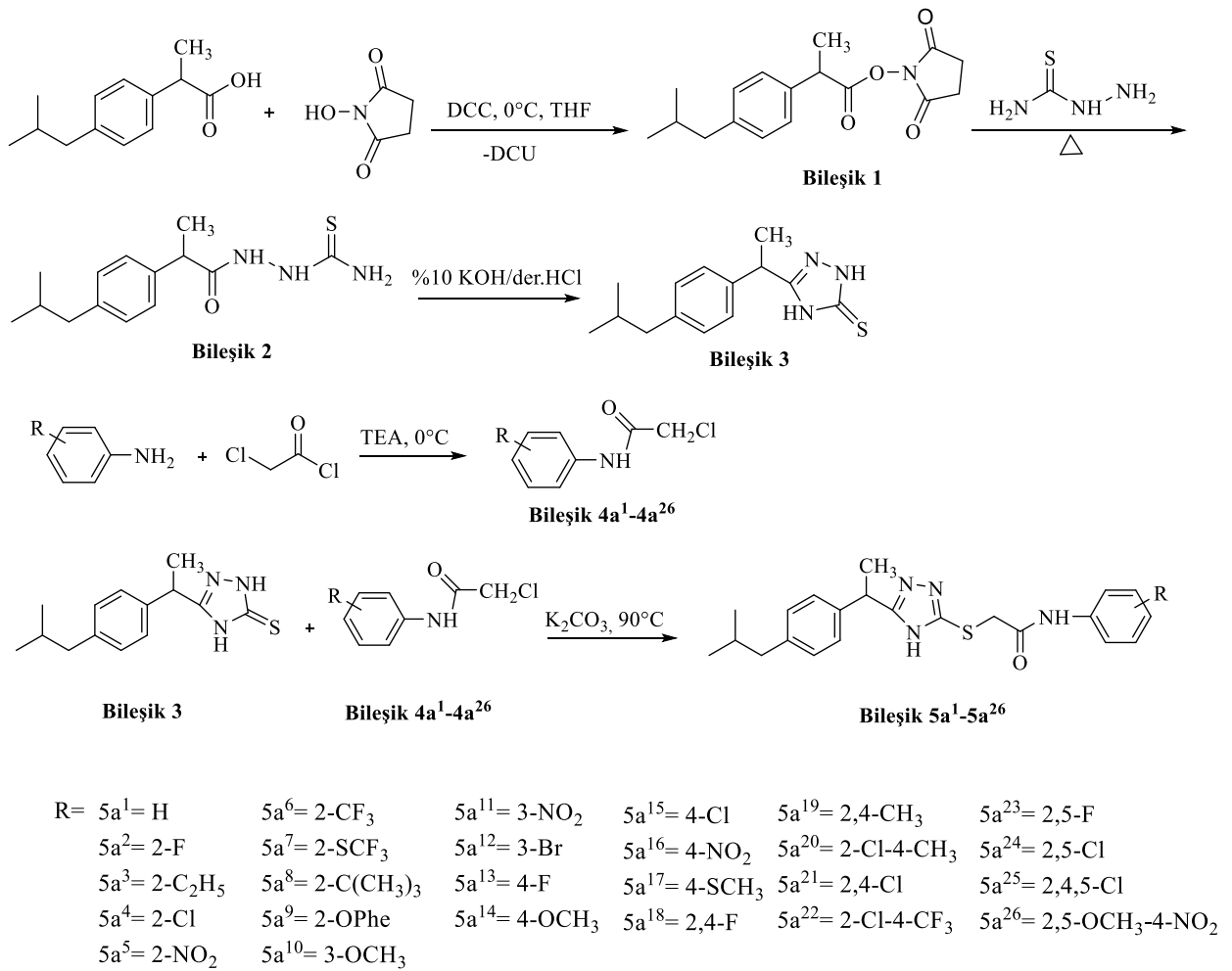
(LogBB = Kan-Beyin Bariyerini Geçebilme Potansiyeli, Caco-2 = Caco-2 Hücre Permeabilitesi, HIA = Human Intestinal Absorption)

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında ibuprofen-triazoltiyon ve çeşitli süstitüe *N*-arilasetamit yapı taşları kullanılarak literatürde kaydı bulunmayan toplam 26 adet 2-[(3-(1-(4-izobütilfenil)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-*N*-(süstitüe fenil)asetamit türevi bileşik (**Bileşik 5a<sup>1</sup>**-**Bileşik 5a<sup>26</sup>**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC (**Bileşik 5a<sup>15</sup>**) ve HRMS spektral analiz yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiş ve *in vitro* COX enzim inhibisyon aktiviteleri ile belirli hücre hatlarında üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir.

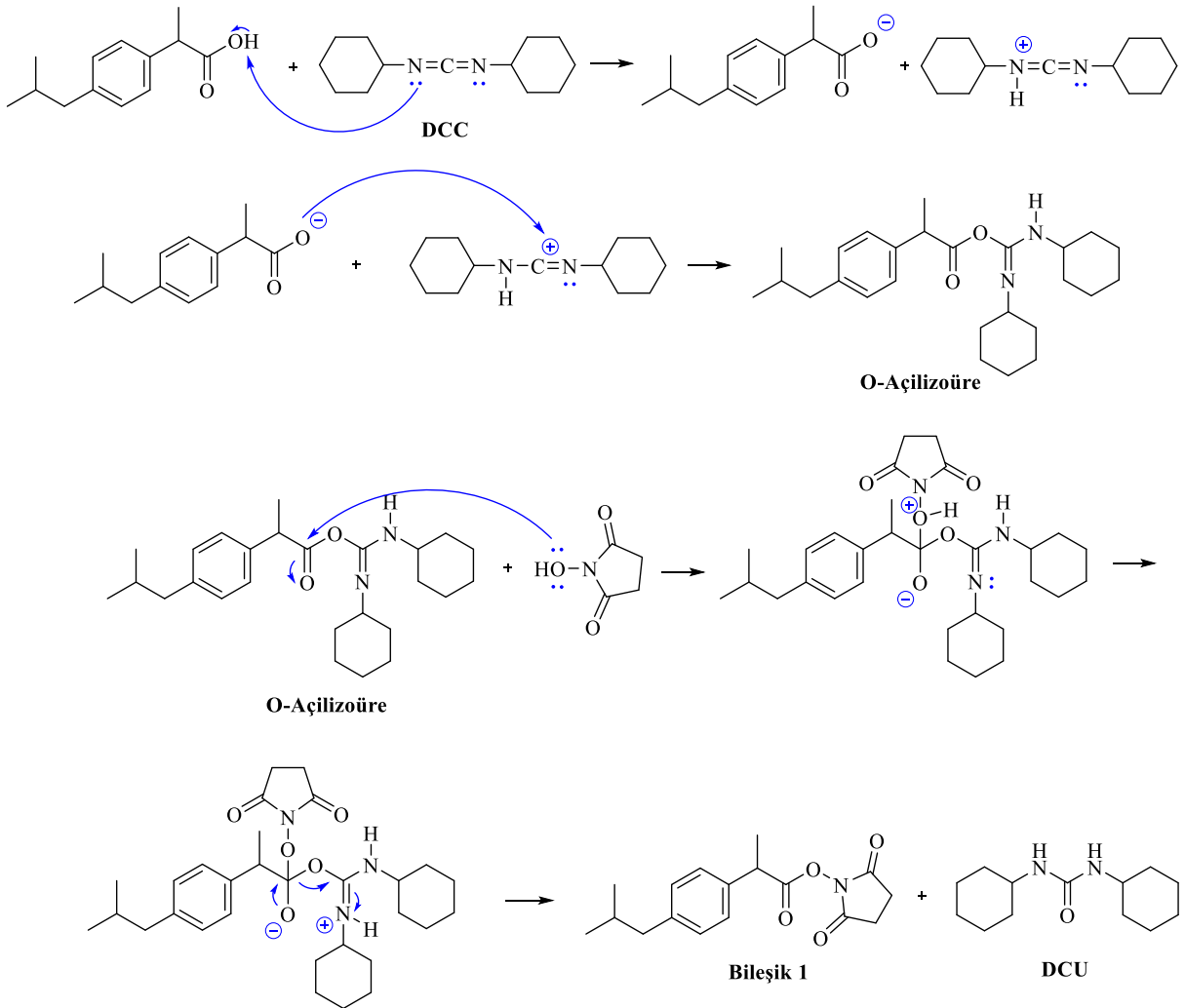
### 5.1. Kimyasal Çalışmalar

Tasarlanan bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemler **Şekil 5.1.**'de şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 5.1.** Tasarlanan bileşiklerin sentez akış şeması.

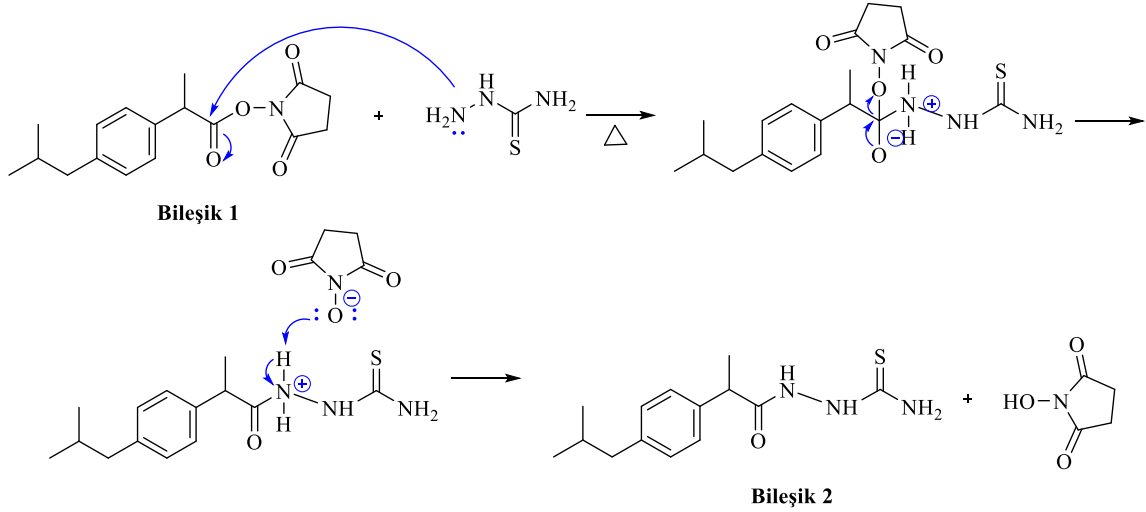
İlk aşamada ibuprofen molekülünde bulunan karboksilik asit, buz banyosunda *N*-hidroksisüksinimit ve DCC ile reaksiyona sokularak aktif ester türevine dönüştürülmüştür. Reaksiyon süresince ortamda oluşan suyu bağlayan DCC, DCU formuna dönüşmüş ve reaksiyon tamamlandıktan sonra vakum altında süzülerek ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Bu basamakta karboksilik asit fonksiyonel grubunun daha reaktif ester fonksiyonel grubuna dönüştürülmesi amaçlanmış olup reaksiyon % 89 verim ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon mekanistik açıdan incelendiğinde ilk aşamada DCC molekülündeki nükleofilik azot atomu ibuprofen molekülünde bulunan karboksilik asit grubunun hidrojen atomuna nükleofilik atak yapar ve bu atak sonucunda ibuprofen molekülü karboksilat anyonuna dönüşürken DCC molekülü ise protonlanmış karbodiimid formuna geçer. DCC yapısındaki protonlanmış azot atomu karbon-azot arasındaki çift bağ elektronlarını üzerine çekerek karbon atomunu elektrofil hale getirir. İlk aşamada oluşan ibuprofen karboksilat anyonu DCC molekülünde elektrofilik özellik kazanan karbon atomuna nükleofilik atak yaparak O-açilizoüre ara ürününü meydana getirir. Bu ara ürün karboksilik asit grubunun aktive edilmiş bir türevi olup açıl transferi için uygun bir reaktif ara yapı oluşturur. Bir sonraki aşamada *N*-hidroksisüksinimit molekülünde bulunan oksijen atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronları sayesinde nükleofilik özellik göstererek O-açilizoüre ara ürününde bulunan karbonil grubunun elektrofilik karbon atomuna saldırır. Bu nükleofilik saldırı sonucunda karbonil bağının  $\pi$  elektronları oksijene kayar ve reaksiyon mekanizmasında önemli bir ara yapı olan tetrahedral ara ürün oluşur. Bu tetrahedral ara ürün oluşumu sırasında *N*-hidroksisüksinimit molekülüne ait oksijen atomu protonlanmış halde bulunur ve pozitif yük taşır. Bu aşamada ortamda bulunan baz karakterli izoüre azotu bu protonu alarak proton transferinin gerçekleşmesini sağlar ve ara yapı nötral hale geçer. Tetrahedral ara ürün kararsız olduğundan oksijen atomu üzerindeki negatif yük karbonil bağını yeniden oluşturmak üzere geri verilir. Bu sırada iyi bir ayrılan grup olan izoüre kısmı yapıdan uzaklaşarak DCU'ya dönüşür. Böylece reaksiyon sonunda ibuprofen *N*-hidroksisüksinimit esteri (**Bileşik 1**) elde edilir (**Şekil 5.2.**).



**Şekil 5.2.** İbuprofen *N*-hidroksisüksinimit esterinin sentez akış şeması.

Sentezi gerçekleştirilen ester türevi bileşik (**Bileşik 1**) tiyosemikarbazit ile sekiz saat süreyle ısıtılarak reaksiyona sokulmuş ve % 85 verim ile açiltiyosemikarbazit türevi bileşik elde edilmiştir. İbuprofen *N*-hidroksisüksinimit esteri ile tiyosemikarbazit arasında gerçekleşen bu reaksiyon nükleofilik süstitüsyon reaksiyon mekanizmasına göre ilerlemektedir. Reaksiyonun ilk aşamasında tiyosemikarbazit molekülünün terminal amino grubundaki azot atomu ( $-NH_2$ ) nükleofilik özellik göstererek ibuprofen *N*-hidroksisüksinimid esterinin elektrofilik karbonil karbonuna saldırır. Bu saldırı sonucunda karbonil bağının  $\pi$  elektronu oksijen atomuna kayar ve tetrahedral yapıdaki ara ürün oluşur. Aynı zamanda yeni C-N bağının oluşması nedeniyle nükleofilik azot atomu geçici olarak pozitif yük kazanır. Oluşan tetrahedral ara ürün karbon atomunun dört bağ yapması, karbonil oksijeninin geçici olarak negatif yük kazanması ve nükleofilik azot atomunun geçici olarak pozitif yük

kazanması nedeniyle kararsızdır. Molekül daha kararlı bir karbonil yapısı oluşturmak üzere yeniden düzenlenir. Bu süreçte oksijen atomu üzerindeki elektron çifti karbon-oksijen bağına geri verilerek karbonil bağı yeniden oluşur ve iyi bir ayrılan grup olan *N*-hidroksisüksinimid pozitif yüklü azot atomundan protonu alarak yapıdan ayrılır. Bu süreç sonucunda ibuprofen tiyosemikarbazit türevi bileşik (**Bileşik 2**) elde edilir (**Şekil 5.3**).

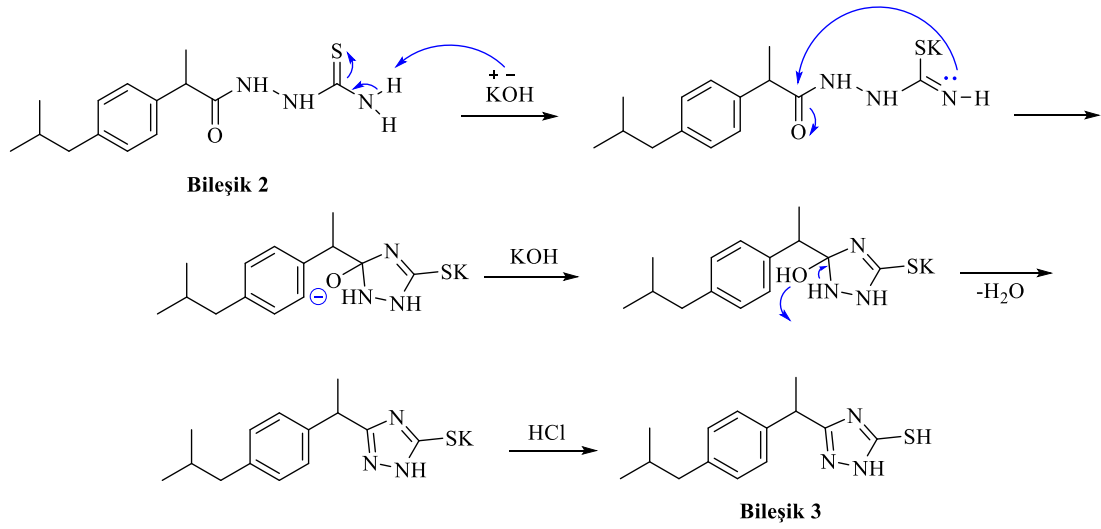


**Şekil 5.3.** Açiltiyosemikarbazit türevinin sentez akış şeması.

Elde edilen açiltiyosemikarbazit türevi (**Bileşik 2**) %10'luk KOH çözeltisi içerisinde 4 saat süreyle ısıtılarak halka kapanma reaksiyonuna tabi tutulmuş ve %80 verimle **Bileşik 3** elde edilmiştir. İbuprofen tiyosemikarbazit türevinin bazik ortamda siklizasyonu sonucunda gerçekleşen bu reaksiyon mekanizması deprotonasyon, intramoleküler siklizasyon ve eliminasyon basamaklarından oluşmaktadır.

Reaksiyonun ilk aşamasında bazik ortam etkisiyle tiyosemikarbazit yapısındaki terminal azot atomu deprotonasyona uğrar. Protonun uzaklaştırılması sonucunda azot atomu üzerinde elektron yoğunluğu artar ve güçlü bir nükleofilik merkez oluşur. Deprotonasyon ile aktive olan bu nükleofilik azot, molekülün diğer ucunda bulunan amit fonksiyonel grubuna ait karbonil grubunun elektrofilik karbon atomuna intramoleküler olarak saldırır. Bu nükleofilik saldırı sonucunda karbonil grubundaki  $\pi$  bağ elektronları oksijen atomuna kayar ve böylece beş üyeli halka yapısına sahip tetrahedral ara ürün meydana gelir. Bu basamak 1,2,4-triazol halkasının oluşumunu başlatan temel halka kapanma adımıdır.

Oluşan tetrahedral ara ürün kararsız olup yeniden düzenlenmeye eğilimlidir. Bu aşamada oksijen atomu üzerindeki negatif yük, karbonil bağının yeniden oluşumunu sağlarken eş zamanlı proton transferleri gerçekleşir. Ardından ara yapıdan bir su molekülü ayrılarak sistem daha kararlı konjuge bir halka yapısına dönüşür. Bu dehidrasyon basamağı sonucunda 1,2,4-triazol halkası oluşur. Bazik ortamda ürün çoğunlukla potasyum tuzu formunda bulunur. Reaksiyonun son aşamasında ortamın HCl ile asitlendirilmesiyle kükürt atomu protonlanır ve böylece potasyum tuzu formundaki ara ürün, serbest 1,2,4-triazol-5-tiyol/1,2,4-triazol-5-tiyon tautomerik sistemi veren nihai ürüne dönüşür (**Şekil 5.4.**).

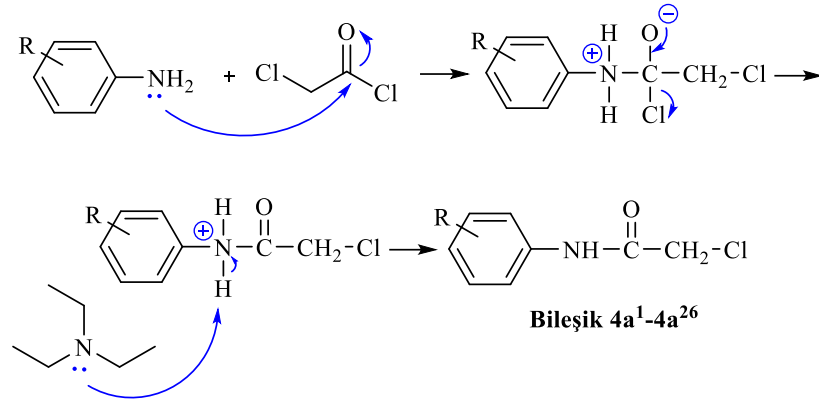


**Şekil 5.4.** 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevinin sentez akış şeması.

Diğer taraftan nihai bileşiklerin sentezinde kullanılacak *N*-arilasetamit türevleri (**Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>**), çeşitli sübstitüe anilin türevlerinin trietil amin varlığında kloroform içerisinde soğukta kloroasetil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla % 85-95 verim aralığında elde edilmiştir.

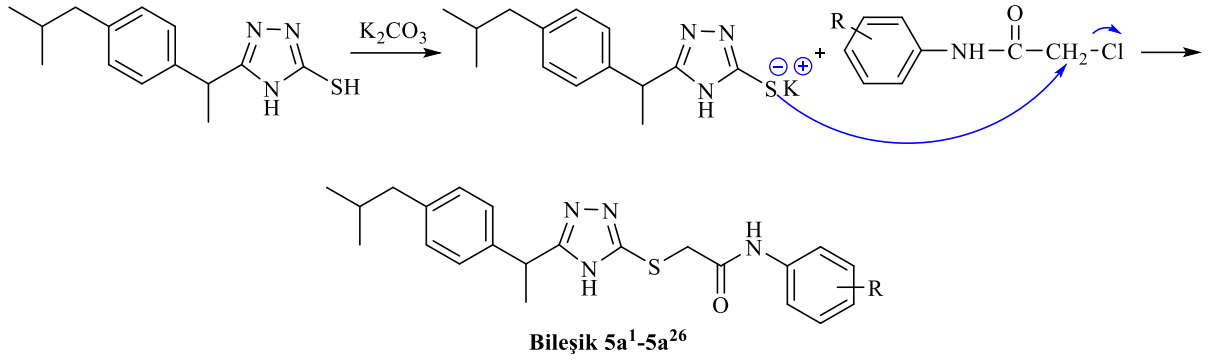
Bu reaksiyon yapısındaki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin kloroasetil klorürdeki elektrofilik karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlamaktadır. Bu nükleofilik atak sonucunda karbonil grubunun  $\pi$  bağındaki elektronları oksijen atomuna kayar böylece oksijen atomu negatif yük kazanırken anilin azotu dört bağ yapması nedeniyle pozitif yüklenir ve tetrahedral bir ara ürün oluşur. Kararsız olan bu ara üründe oksijen atomu üzerindeki fazla elektron çifti

yeniden karbonil  $\pi$  bağı oluştururken, yapıda bulunan klor atomu klorür iyonu ( $\text{Cl}^-$ ) olarak yapıdan ayrılır. Ardından trietilamin, pozitif yüklü ara üründen protonu uzaklaştırarak amid oluşumunu sağlar. Aynı zamanda reaksiyon sırasında açığa çıkan hidroklorik asidi nötralize ederek reaksiyon ortamının asidik hale gelmesini engeller. Böylece amid yapısındaki ürünler (**Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>**) elde edilir (**Şekil 5.5.**).



**Şekil 5.5.** *N*-arilasetamit türevlerinin sentez mekanizması.

Triazol-asetamit yapısındaki sonuç bileşiklerin sentezi için elde edilen triazol bileşiği aseton içerisinde çözülmüş ve hazırlanan çözeltiye susuz potasyum karbonat ilave edilerek 90 °C'de 30 dakika süreyle karıştırılmıştır. Ardından uygun *N*-arilasetamit türevinin aseton içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına eklenmiştir. S<sub>N</sub>2 mekanizmasına göre ilerleyen bu reaksiyonda, potasyum karbonat öncelikle tiyol grubunun protonunu uzaklaştırarak nükleofilik özelliği artmış tiyolat anyonunun oluşmasını sağlamıştır. Oluşan tiyolat anyonu, *N*-arilasetamit yapısında bulunan klor atomuna bağlı elektrofilik metilen karbonuna nükleofilik saldırıda bulunur. Bu süreçte karbon-klor bağı (C-Cl) kırılırken eş zamanlı olarak karbon-kükürt (C-S) bağı oluşur. Ayrılan klorür iyonu ( $\text{Cl}^-$ ) ortamdaki uzaklaşır. 4-18 saat'lik reaksiyon süresi sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek ürün çöktürülmüş ve % 63-92 verimle 2-[(5-(1-(4-izobütilfenil)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(süstitüe fenil)asetamit türevleri (**Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup>**) elde edilmiştir (**Şekil 5.6.**).



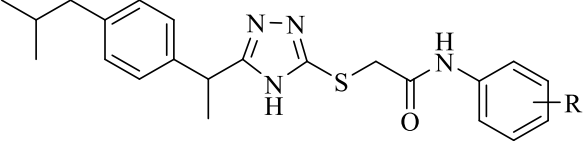
**Şekil 5.6.** 2-[(5-(1-(4-İzobütilfenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(süstitüe fenil)asetamit türevi bileşiklerin (**Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup>**) sentez mekanizması.

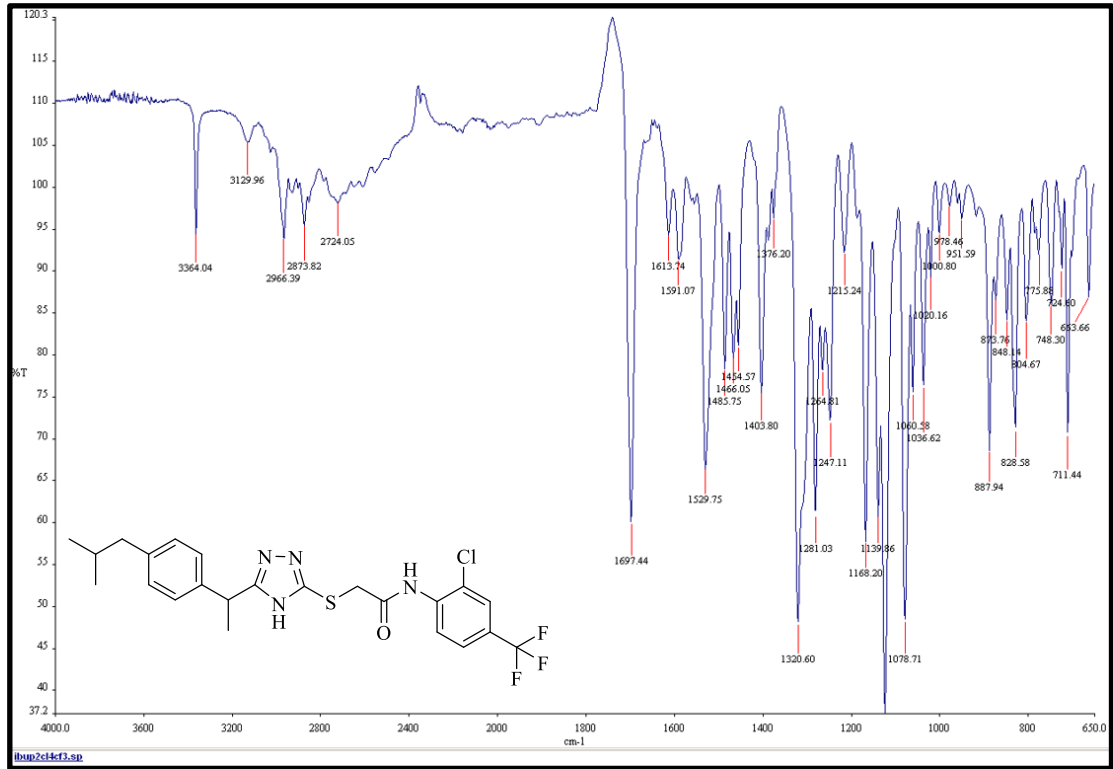
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin kimyasal yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri **Tablo 5.1.**'de verilmiştir.

### Spektral Yorumlar

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (**Bileşik 5a<sup>1</sup>-5a<sup>26</sup>**) yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve HRMS spektral analiz yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca **Bileşik 5a<sup>15</sup>**'in yapısı HSQC-NMR tekniği ile karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin sentezi sırasında elde edilen ibuprofen *N*-hidroksisüksinimit (**Bileşik 1**), ibuprofen tiyosemikarbazit (**Bileşik 2**), ibuprofen-triazoltiyon (**Bileşik 3**) ve çeşitli süstitüe *N*-arilasetamit bileşikleri (**Bileşik 4a<sup>1</sup>-4a<sup>26</sup>**) daha önceden sentezi gerçekleştirilmiş, literatürde kayıtları bulunan maddelerdir (211). Söz konusu ara ürünlerin erime noktaları literatür verileri ile karşılaştırılmış; uyumlu bulunmaları üzerine ilave spektral analizler yapılmaksızın bir sonraki sentez basamaklarında kullanılmıştır. Sentezlenen sonuç bileşiklerin karakterizasyonu IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR/HSQC ve HRMS spektral analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin IR spektrumlarında 3364-3250 cm<sup>-1</sup> aralığında triazol halkasına ait N-H gerilim titreşimleri, 3146-3015 cm<sup>-1</sup> aralığında yapıda bulunan benzen halkalarına ait aromatik C-H gerilim titreşimleri, 2966-2837 cm<sup>-1</sup> aralığında alifatik C-H gerilim titreşimleri, 1698-1648 cm<sup>-1</sup> aralığında amit fonksiyonel grubuna ait C=O gerilim titreşimleri, 1640-1423 cm<sup>-1</sup> aralığında aromatik C=C ve C=N gerilim titreşimleri, 898-804 cm<sup>-1</sup> 'de aromatik C-H bükülme titreşimleri görülmektedir (**Şekil 5.7.**).

**Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.

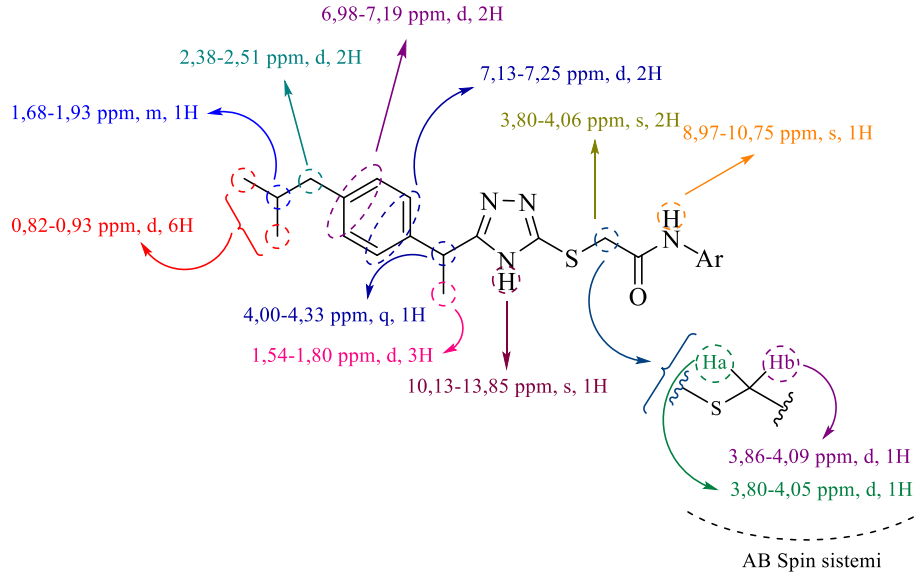
			
Bileşik	R grubu	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)
5a <sup>1</sup>	H	182-183 °C	70,45
5a <sup>2</sup>	2-F	164-165 °C	75,60
5a <sup>3</sup>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	107-108 °C	77,72
5a <sup>4</sup>	2-Cl	187-188 °C	82,13
5a <sup>5</sup>	2-NO <sub>2</sub>	166-167 °C	78,13
5a <sup>6</sup>	2-CF <sub>3</sub>	114-116 °C	72,29
5a <sup>7</sup>	2-SCF <sub>3</sub>	118-120 °C	73,27
5a <sup>8</sup>	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	114-116 °C	78,11
5a <sup>9</sup>	2-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	129-130 °C	74,65
5a <sup>10</sup>	3-OCH <sub>3</sub>	87-89 °C	77,21
5a <sup>11</sup>	3-NO <sub>2</sub>	187-188 °C	65,83
5a <sup>12</sup>	3-Br	164-165 °C	69,26
5a <sup>13</sup>	4-F	182-183 °C	79,85
5a <sup>14</sup>	4-OCH <sub>3</sub>	151-153 °C	75,03
5a <sup>15</sup>	4-Cl	201-202 °C	73,83
5a <sup>16</sup>	4-NO <sub>2</sub>	184-185 °C	77,09
5a <sup>17</sup>	4-SCH <sub>3</sub>	117-119 °C	73,29
5a <sup>18</sup>	2,4-F	183-184 °C	84,42
5a <sup>19</sup>	2,4-CH <sub>3</sub>	89-90 °C	89,93
5a <sup>20</sup>	2-Cl-4-CH <sub>3</sub>	104-105 °C	72,17
5a <sup>21</sup>	2,4-Cl	115-117 °C	78,78
5a <sup>22</sup>	2-Cl-4-CF <sub>3</sub>	148-149 °C	67,71
5a <sup>23</sup>	2,5-F	105-107 °C	81,16
5a <sup>24</sup>	2,5-Cl	133-135 °C	92,42
5a <sup>25</sup>	2,4,5-Cl	132-134 °C	79,43
5a <sup>26</sup>	2,5-OCH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub>	133-135 °C	63,71



Şekil 5.7. Bileşik 5a<sup>22</sup>'nin IR spektrumu.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin hem DMSO-*d*<sub>6</sub> hem CDCl<sub>3</sub> çözücü ortamlarında kaydedilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde ibuprofen ana iskeletine ait karakteristik proton sinyallerinin belirgin şekilde gözlemlendiği tespit edilmiştir. İbuprofen yapısında bulunan metil gruplarının eşdeğer protonlara sahip olması nedeniyle bu protonlar δ 0,82-0,93 ppm aralığında 6H integralinde dublet olarak gözlemlenmiştir. Bu metil gruplarının bağlı bulunduğu karbon atomuna ait metin protonu ise δ 1,68-1,93 ppm aralığında 1H integralinde multiyet olarak belirlenmiştir. İbuprofen ana iskeletine ait benzilik metilen protonları δ 2,38-2,51 ppm aralığında 2H integralinde dublet olarak gözlemlenmiştir. İki aromatik halka (benzen ve triazol) arasında bulunan metin protonu δ 4,00-4,33 ppm aralığında 1H integralinde quartet olarak gözlemlenmiştir. Aynı karbon atomuna bağlı metilen protonları ise δ 1,54-1,80 ppm aralığında 3H integralinde dublet olarak gözlemlenmiştir. Yapıda bulunan triazol halkasındaki azot atomuna bağlı proton bazı bileşiklerde çözücüdeki döteryum ile değişime uğraması nedeniyle gözlemlenmemiştir. Gözlemlendiği diğer bileşiklerde ise δ 10,13-13,85 ppm aralığında yayvan singlet olarak tespit edilmiştir. Yapıda bulunan amit fonksiyonel grubuna ait proton sinyali δ 8,97-10,75 ppm aralığında 1H

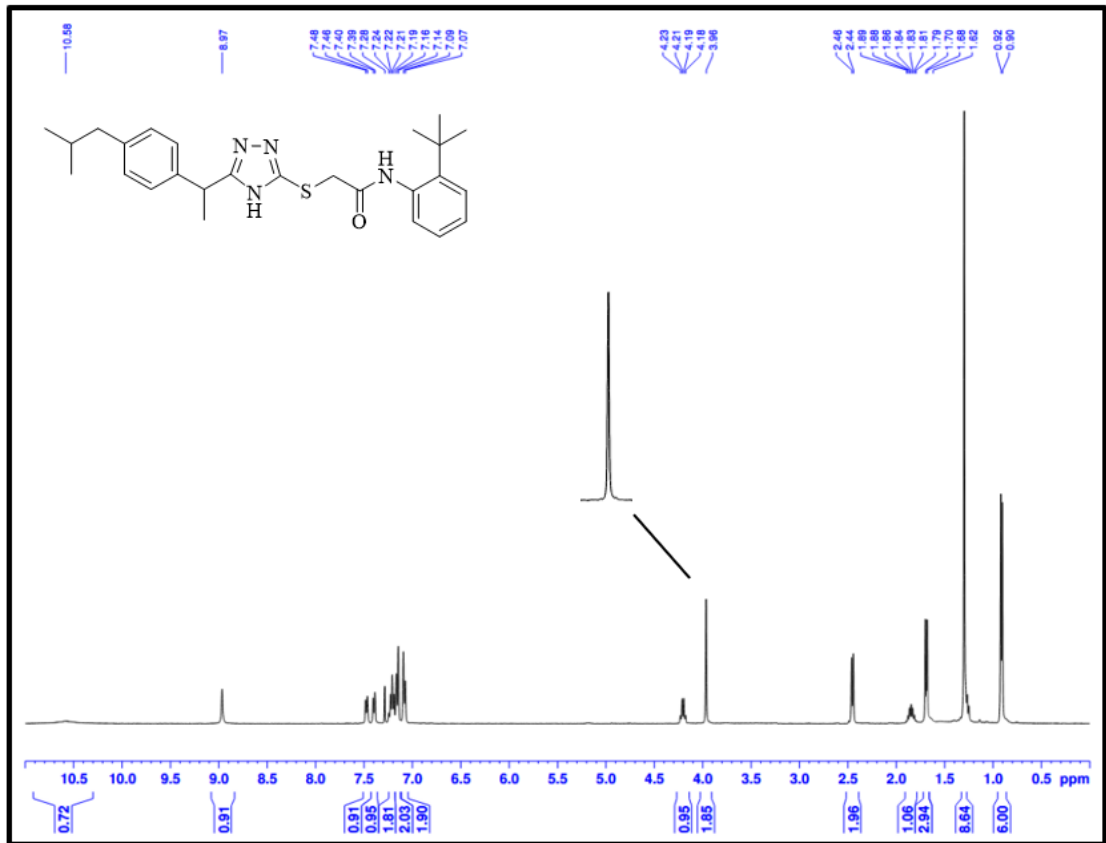
integralinde singlet olarak gözlenmiştir. İbuprofen ana iskeletinde bulunan p-disübstitüe fenil halkasına ait protonların her biri 2H integraline sahip iki ayrı dublet şeklinde gözlenmesi beklenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde söz konusu aromatik protonların her biri 2H integralinde  $\delta$  6,98-7,19 ppm ile  $\delta$  7,13-7,25 ppm'de iki ayrı dublet olarak gözlemlenmeleri tespit edilmiştir (**Şekil 5.8.**).



**Şekil 5.8.** Bileşik  $5a^1-5a^{26}$ 'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.

S-metilen protonları ( $\text{S-CH}_2\text{-C=O}$ ), bazı bileşiklerde (**Bileşik  $5a^{1-3}$ , Bileşik  $5a^5$ , Bileşik  $5a^{11}$ , Bileşik  $5a^{16}$ , Bileşik  $5a^{18}$ , Bileşik  $5a^{20}$ , Bileşik  $5a^{22}$ , Bileşik  $5a^{23-26}$ ) eşdeğer protonlar olarak  $\delta$  3,80-4,06 ppm aralığında 2H integrasyonuna sahip basit bir singlet şeklinde gözlenirken bazı türevlerde (**Bileşik  $5a^4$ , Bileşik  $5a^{6-10}$ , Bileşik  $5a^{12-15}$ , Bileşik  $5a^{17}$ , Bileşik  $5a^{19}$ , Bileşik  $5a^{21}$ ) bu protonların diastereotopik hale gelmesi sonucunda farklı kimyasal kayma değerlerinde 1H integraline sahip 2 ayrı dublet şeklinde sinyal veren karakteristik bir AB spin sistemi oluşturduğu belirlenmiştir (**Şekil 5.9.**, **Şekil 5.10**). Etkileşen iki protonun kimyasal kayma değerlerinin birbirine yakın ancak farklı olması nedeniyle bu protonlar A ve B olarak adlandırılmıştır. Bu protonlar arasındaki spin-spin etkileşimi sonucunda spektrumda karakteristik bir AB spin sistemi gözlenmektedir. Bu sistemde dıştaki piklerin şiddeti içteki piklerin şiddetine göre daha düşüktür. Etkileşen A ve B protonlarının kimyasal****

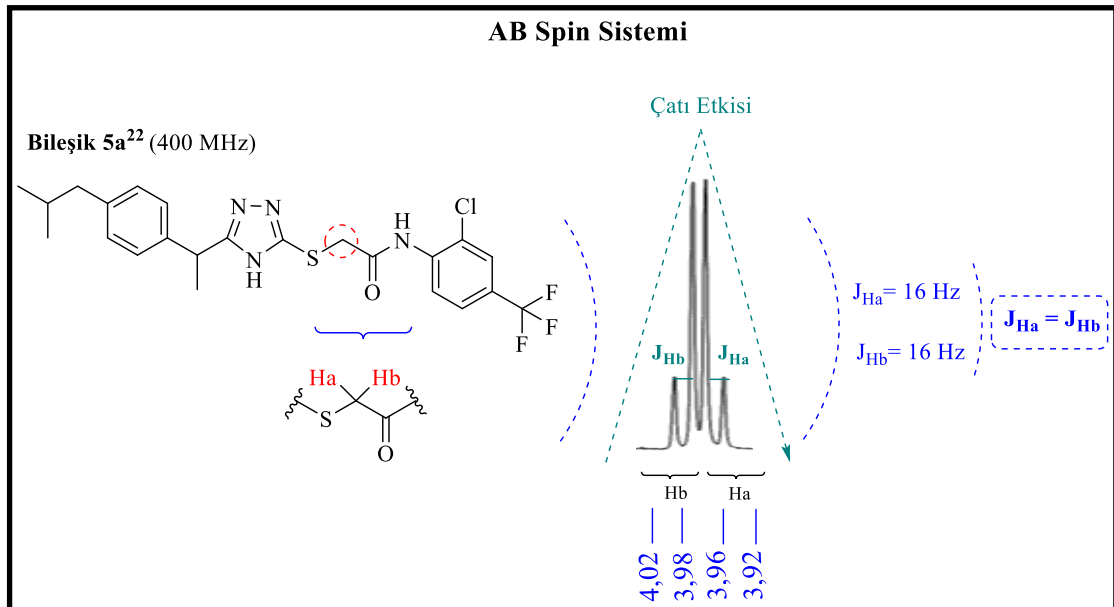
kayma değerleri birbirine yaklařtıķça dış piklerin şiddeti azalırken buna karşılık içteki piklerin şiddeti artmaktadır. Bu nedenle AB spin sistemine ait sinyaller çatı görünümü sergilemektedir (**şekil 5.11.**). Bu davranış molekülde bulunan amid grubunun rezonans stabilizasyonu sonucunda C-N bağının kısmi çift bağ karakteri kazanarak bağ etrafındaki dönmeyi kısıtlaması ve buna bağlı olarak molekülün konformasyonel açıdan daha rijit bir yapı sergilemesi ile açıklanabilir. Bunun yanı sıra yapıda bulunan kiral merkez, metilen protonlarını diastereotopik hale getirerek her bir protonun farklı uzaysal ve elektronik çevreye sahip olmasına neden olmaktadır. Bu kapsamda Ha protonu  $\delta$  3,80-4,05 ppm aralığında Hb protonu ise  $\delta$  3,86-4,09 ppm aralığında her biri 1H integraline sahip iki dubletten oluşan AB spin sistemi şeklinde gözlenmiştir. Tiyoasetamid köprüsüne ait bu proton sinyallerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda tespit edilmesi hedef bileşiklerin oluşumunu doğrulayan önemli bir kanıt olarak değerlendirilmiştir.



**şekil 5.9.** Bileşik **5a<sup>8</sup>**'in 400 MHz'de  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

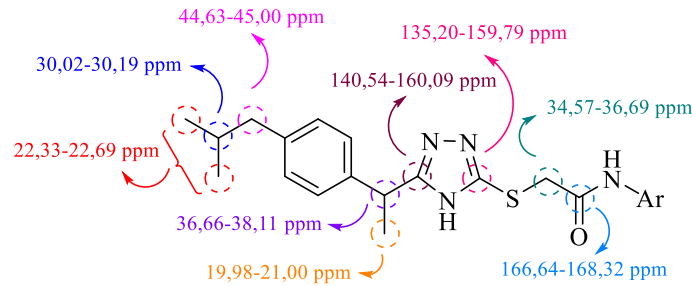


Şekil 5.10. Bileşik 5a<sup>22</sup>'nin 400 MHz'de CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 5.11. Bileşik 5a<sup>22</sup>'nin oluşturduğu AB spin sistemi.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hem DMSO- $d_6$  hem  $CDCl_3$  çözücü ortamlarında kaydedilen  $^{13}C$ -NMR spektrumları incelendiğinde  $^1H$ -NMR spektrumlarına benzer şekilde ibuprofen ana iskeletine ait karakteristik karbon sinyallerinin belirgin şekilde gözleendiği tespit edilmiştir. İbuprofen yapısında bulunan iki eşdeğer metil karbonu  $\delta$  22,33-22,69 ppm aralığında bu metil gruplarının bağlı olduğu karbon atomunun ise  $\delta$  30,02-30,19 ppm aralığında gözlenmiştir. İki aromatik halka arasında bulunan karbon atomu  $\delta$  36,66-38,11 ppm aralığında bu karbona bağlı metil karbonu ise  $\delta$  19,98-21,00 ppm aralığında sinyal vermiştir. Tiyoasetamit köprüsünde bulunan S-metilen karbonu  $\delta$  34,57-36,69 ppm aralığında gözlenirken ibuprofen ana yapısında bulunan benzilik karbon atomu  $\delta$  44,63-45,00 ppm aralığında belirlenmiştir. Yapıda bulunan amit karbonil karbonu 166,64-168,32 ppm aralığında tespit edilmiştir. Triazol halkasına ait karbon sinyalleri incelendiğinde 3 numaralı konumdaki karbon atomunun  $\delta$  140,54-160,09 ppm aralığında 5 numaralı konumdaki karbon atomunun ise  $\delta$  135,20-159,79 ppm aralığında gözleendiği belirlenmiştir. Aromatik halkalara ait karbon sinyalleri ise  $\delta$  104,38-157,94 ppm aralığında yer almaktadır (**Şekil 5.12.**).

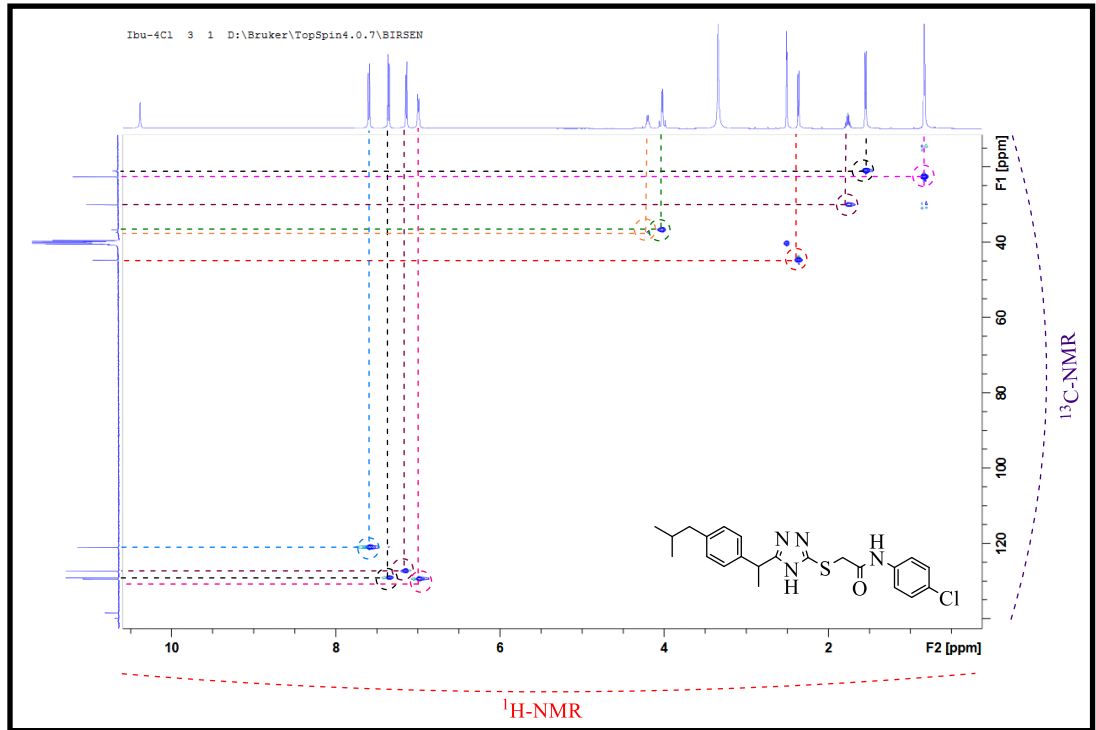


**Şekil 5.12.** Bileşik  $5a^1$ - $5a^{26}$ 'nın  $^{13}C$ -NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.

Ayrıca **Bileşik  $5a^{15}$**  için proton taşıyan karbon atomlarının tanımlanması ve karbon-proton korelasyonlarının belirlenmesi amacıyla HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) NMR tekniği kullanılmıştır. Proton ile doğrudan bağlı karbon atomları arasındaki korelasyonu gösteren iki boyutlu bir NMR tekniği olan HSQC spektrumunda x ekseni  $^1H$ -NMR kimyasal kayma değerlerini, y ekseni ise  $^{13}C$ -NMR kimyasal kayma değerlerini göstermektedir. Spektrumda gözlenen her bir çapraz pik, bir proton ile doğrudan bağlı olan karbon atomunu temsil etmektedir. **Şekil 5.12.**'de

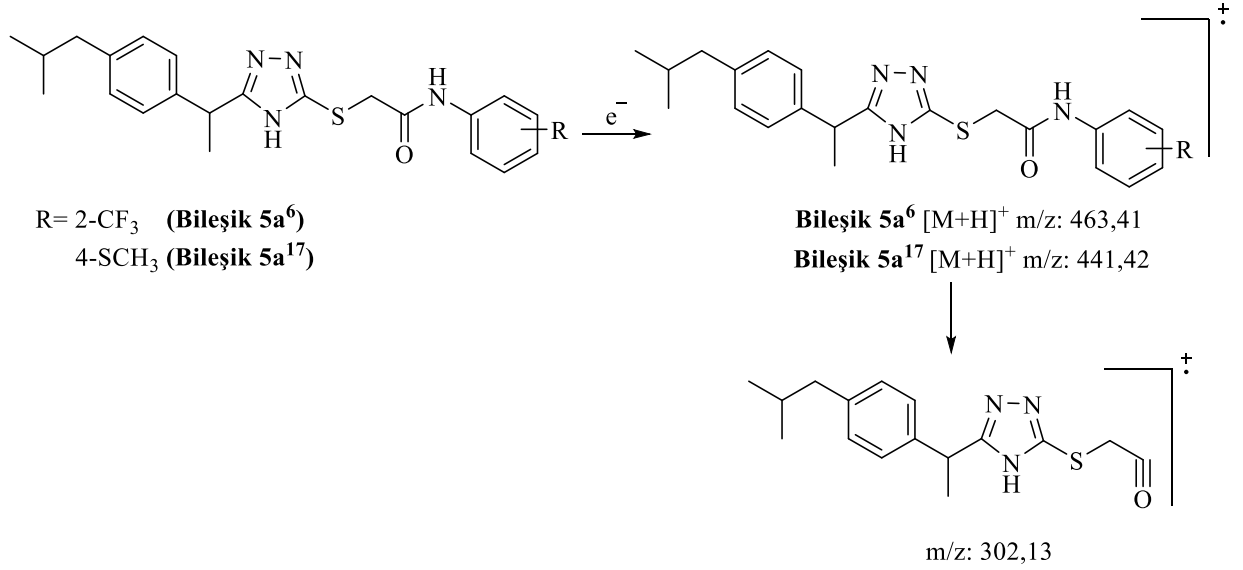
**Bileşik 5a<sup>15</sup>**'e ait HSQC spektrumu verilmiş olup proton-karbon korelasyonları ilgili sinyaller arasında çizgilerle işaretlenmiştir.

HSQC spektrumu incelendiğinde ibuprofen ana iskeletine ait  $\delta$  0,82-0,93 ppm aralığındaki eşdeğer metil protonlarının  $\delta$  22,33-22,69 ppm'deki metil karbon sinyalleri ile doğrudan korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bunun yanı sıra söz konusu metil gruplarına bağlı  $\delta$  1,68-1,93 ppm aralığında sinyal veren metin protonunun  $\delta$  30,02-30,19 ppm aralığında gözlenen karbon sinyali ile örtüştüğü belirlenmiştir. İki aromatik halka arasında bulunan  $\delta$  4,00-4,33 ppm'de pik veren metin protonunun  $\delta$  36,66-38,11 ppm aralığındaki karbon sinyali ile korelasyon göstermiştir. Bu karbon atomuna bağlı  $\delta$  1,54-1,80 ppm'de pik veren metil protonlarının  $\delta$  19,98-21,00 ppm'de pik veren karbon atomu ile tiyoasetamit köprüsüne ait  $\delta$  3,80-4,06 ppm aralığında gözlenen metilen protonlarının ise  $\delta$  34,57-36,69 ppm aralığındaki karbon sinyali ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca  $\delta$  2,38-2,51 ppm aralığında gözlenen ibuprofen iskeletine ait benzilik protonların  $\delta$  44,63-45,00 ppm aralığında sinyal veren karbon atomu ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (**Şekil 5.13**).



**Şekil 5.13.** Bileşik 5a<sup>15</sup>'in HSQC spektrumu.

Sentezlenen bileşiklerin HRMS ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde, hedef bileşiklerin kimyasal yapılarını doğrulayan moleküler iyon piklerinin  $[M+H]^+$  yanısıra bileşiklerin kimyasal yapılarına uygun  $[M+Na]^+$  pikleri de tespit edilmiştir. Ayrıca **Bileşik 5a<sup>6</sup>** ve **Bileşik 5a<sup>17</sup>** için alınan ESI-MS kütle spektrumunda, bileşiklerin yapısında bulunan karbonil karbonu ile azot atomu arasındaki bağın kopması sonucu  $m/z$  302,13 değerinde bir parçalanma iyonunun oluştuğu belirlenmiştir (**Şekil 5.14**).



**Şekil 5.14.** **Bileşik 5a<sup>6</sup>** ve **Bileşik 5a<sup>17</sup>**'nin kütle spektrumunda görülen moleküler iyon pikleri ve parçalanma ürünleri.

Yapısında bir klor atomu içeren **Bileşik 5a<sup>4</sup>**, **Bileşik 5a<sup>15</sup>**, **Bileşik 5a<sup>20</sup>** ve **Bileşik 5a<sup>22</sup>**'nin incelenen kütle spektrumlarında moleküler ağırlığını doğrulayan  $[M+H]^+$  ve  $[M+Na]^+$  pikleri ile beraber <sup>35</sup>Cl izotopuna karşılık gelen <sup>37</sup>Cl izotopunun varlığını gösteren  $[M+H+2]^+$  ve  $[M+Na+2]^+$  pikleri de gözlenmiştir. Bu izotop piklerinin bağıl bolluklarının yaklaşık 3:1 oranında olması söz konusu bileşiklerin yapısında klor atomunun bulunduğunu destekleyen önemli bir kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Yapısında iki klor atomu içeren **Bileşik 5a<sup>21</sup>** ve **Bileşik 5a<sup>24</sup>**'ün incelenen kütle spektrumlarında moleküler ağırlığı doğrulayan  $[M+H]^+$  ve  $[M+Na]^+$  pikleri ile birlikte <sup>35</sup>Cl ve <sup>37</sup>Cl izotoplarının varlığından kaynaklanan karakteristik izotop pikleri de gözlenmiştir. Bu kapsamda,  $[M+H+2]^+$  ve  $[M+Na+2]^+$  ile birlikte  $[M+H+4]^+$  ve  $[M+Na+4]^+$  pikleri, bağıl bollukları 9:6:1 oranında tespit edilmiştir.

Yapısında bir brom atomu içeren **Bileşik 5a<sup>12</sup>**'nin incelenen kütle spektrumunda moleküler ağırlığı doğrulayan  $[M+H]^+$  ve  $[M+Na]^+$  piklerinin yanısıra <sup>79</sup>Br atomunun <sup>81</sup>Br izotopunun varlığından kaynaklanan karakteristik  $[M+H+2]^+$  ve  $[M+Na+2]^+$  izotop pikleri de 1:1 bağıl bolluk oranında gözlenmiştir.

## 5.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 5.2.1. *In vitro* siklooksijenaz enzim inhibisyon çalışmaları

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar COX-1 seçici inhibitör SC-560, COX-2 seçici inhibitör selekoksib ve nimesulid ile klasik NSAİİ olan ibuprofen referans alınarak değerlendirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ve referans bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda yüzde inhibisyon ve IC<sub>50</sub> değerleri belirlenerek değerlendirilmiştir. Bu konsantrasyonlarda % 50'nin üzerinde inhibisyon gösteren bileşikler için  $10^{-3}$ - $10^{-9}$  M konsantrasyon aralığında ayrıntılı inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiş ve IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar **Tablo 4.3.**' te verilmiştir.

Sentezlenen bileşikler arasında **Bileşik 5a<sup>5</sup>** (2-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 1,921 ± 0,086 µM), **Bileşik 5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,240 ± 0,010 µM), **Bileşik 5a<sup>15</sup>** (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 2,881 ± 0,136 µM), **Bileşik 5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,169 ± 0,007 µM) ve **Bileşik 5a<sup>26</sup>**'nın (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,326 ± 0,014 µM) COX-2 enzimine karşı referans bileşik ibuprofene (IC<sub>50</sub> = 5,326 ± 0,218 µM) kıyasla daha güçlü inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bahsedilen bileşiklerden **5a<sup>14</sup>**, **5a<sup>16</sup>** ve **5a<sup>26</sup>**'nın selektif COX-2 inhibitörleri olan selekoksib (IC<sub>50</sub> = 0,132 ± 0,005 µM) ve nimesulid (IC<sub>50</sub> = 1,684 ± 0,079 µM) ile karşılaştırılabilir düzeyde aktivite gösterdiği saptanmıştır.

**Bileşik 5a<sup>1</sup>** (H-, IC<sub>50</sub> = 2,875 ± 0,120 µM), **Bileşik 5a<sup>4</sup>** (2-Cl, IC<sub>50</sub> = 0,254 ± 0,010 µM), **Bileşik 5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,633 ± 0,025 µM), **Bileşik 5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,527 ± 0,021 µM) ve **Bileşik 5a<sup>26</sup>**'nın (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,390 ± 0,017 µM) ise COX-1 enzimine karşı referans bileşik ibuprofene (IC<sub>50</sub> = 2,450 ± 0,135 µM) benzer ve/veya daha güçlü COX-1 inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Her ne kadar

test edilen bileşikler anlamlı COX-1 inhibitör aktivite sergilese de bu aktivitelerin seçici COX-1 inhibitörü SC-560'ın ( $IC_{50} = 0,006 \mu M$ ) inhibitör potansiyeline kıyasla daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir.

$IC_{50}$  değerleri, bileşiklerin inhibitör potansiyellerinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olmakla birlikte COX izoenzimleri arasındaki seçiciliğin belirlenmesi açısından tek başına yeterli bilgi sağlamamaktadır. Bu nedenle elde edilen inhibisyon verilerinin daha kapsamlı değerlendirilebilmesi için enzimler arası seçicilik profilinin de dikkate alınması gerekmektedir.

NSAİ'lerin COX-1 enzimine kıyasla COX-2 enzimine karşı gösterdiği seçicilik, özellikle gastrointestinal sistem yan etkilerinin azaltılmasında önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Söz konusu seçicilik COX-1 ve COX-2 enzimleri için hesaplanan  $IC_{50}$  değerlerinin oranı  $[COX-1 (IC_{50}) / COX-2 (IC_{50})]$  kullanılarak niceliksel olarak ifade edilmektedir. Bu oranın 1'in üzerinde olması, bileşiğin COX-2 enzimine karşı tercihli inhibisyon gösterdiğini; 100'ün üzerinde olması ise bileşiğin yüksek oranda COX-2 seçiciliğine sahip olduğunu göstermektedir. Yüksek COX-2 seçiciliği sergileyen bileşikler, genellikle daha düşük gastrointestinal toksisite ve daha güvenli gastrointestinal profil ile ilişkilendirilmektedir (212). **Tablo 5.2.**'de klinik kullanımda yer alan çeşitli NSAİ'ler ile enzim inhibisyon aktivitesi gösteren bileşiklere ait COX-1/COX-2 seçicilik oranları sunulmuştur.

**Tablo 5.2.** Klinik kullanımda olan klasik NSAİ'ler ve hedef bileşiklerin COX-1/COX-2 seçicilik oranları.

Bileşik	COX-1/COX-2( $IC_{50}$ )	Bileşik	COX-1/COX-2( $IC_{50}$ )
<b>İbuprofen</b>	0,5	<b>5a<sup>1</sup></b>	~0,02
<b>Naproksen</b>	0,7	<b>5a<sup>4</sup></b>	~0,002
<b>İndometazin</b>	1,9	<b>5a<sup>5</sup></b>	~100
<b>Meloksikam</b>	18	<b>5a<sup>14</sup></b>	2,637
<b>Diklofenak</b>	29	<b>5a<sup>15</sup></b>	~100
<b>Selekoksib</b>	30	<b>5a<sup>16</sup></b>	3,118
<b>Rofekoksib</b>	267	<b>5a<sup>26</sup></b>	1,196

COX-1/COX-2 seçicilik oranlarına göre **5a<sup>14</sup>**, **5a<sup>16</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşikleri 1-100 aralığında değerler göstererek tercihli COX-2 seçici inhibitörler olarak

sınıflandırılırken, **5a<sup>5</sup>** ve **5a<sup>15</sup>** bileşikleri 100'ün üzerindeki seçicilik oranları ile yüksek düzeyde COX-2 seçici inhibitörler olarak değerlendirilmiştir. **5a<sup>1</sup>** ve **5a<sup>4</sup>**'ün COX-1/COX-2 seçicilik oranlarının 1'in altında olduğu belirlenmiş olup bu durum söz konusu bileşiklerin COX-1 enzimine karşı tercihli inhibisyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle **5a<sup>1</sup>** ve **5a<sup>4</sup>** bileşikleri COX-1 seçici inhibitörler olarak değerlendirilmiştir.

### 5.2.2. Sitotoksite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile insan meme (MCF-7), kolon (HT-29), karaciğer (HepG2), sıçan glioma (C6) ve fare embriyonik fibroblast (NIH3T3) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Çalışmada kanser hücre hatları sentezlenen bileşiklerin farklı doku kökenlerine sahip kanser modellerindeki antiproliferatif aktivitelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesine olanak sağlayacak şekilde seçilmiştir. Hücre hattı seçiminde ayrıca COX-2'nin çeşitli kanser türlerinde proliferasyon, hastalık progresyonu ve inflamasyon ilişkili süreçlerde rol oynadığını bildiren literatür verileri dikkate alınmıştır.

Özellikle HT29 kolon kanseri hücre hattı, yüksek COX-2 ekspresyonu göstermesi nedeniyle COX-2 inhibitör aktivite ile antiproliferatif etki arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi açısından uygun bir hücre hattı olarak tercih edilmişti (213).

HepG2 hücre hattında ise COX-2 ekspresyonunun hücresel proliferasyon ve büyüme süreçleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca selektif COX-2 inhibitörlerinin HepG2 hücrelerinde proliferasyonu baskılayabildiği ve apoptotik süreçleri etkileyebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle HepG2 hücre hattı, sentezlenen bileşiklerin COX-2 ilişkili antiproliferatif etkilerinin değerlendirilmesi açısından uygun bir hücre hattı olarak çalışmaya dahil edilmiştir (214,215).

MCF-7 meme kanseri hücre hattı ise bazı agresif meme kanseri hücre hatlarına kıyasla daha düşük COX-2 ekspresyonu göstermesine rağmen, antiproliferatif etkinin farklı doku kökenli kanser modellerinde karşılaştırmalı olarak incelenebilmesine olanak sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir (216,217).

C6 hücre hattı, sıçan kökenli bir glioma hücre hattı olmasına rağmen, glioma hücrelerinde COX-2 ilişkili proliferatif ve inflamasyon bağlantılı süreçlerin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan deneysel modellerden biridir. Literatürde C6 hücrelerinde COX-2 ilişkili sinyal yollarının hücresel proliferasyon ve yaşam süreçleriyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (218,219). Bu nedenle C6 hücre hattı, sentezlenen bileşiklerin glioma benzeri hücresel modellerdeki antiproliferatif etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

Böylece sentezlenen bileşiklerin yalnızca yüksek COX-2 ekspresyon ile ilişkili gösterilen hücre hatlarında değil, farklı biyolojik özelliklere sahip kanser hücre hatlarında da etkinlik profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca NIH3T3 fibroblast hücre hattı kullanılarak sentezlenen bileşiklerin sağlıklı hücreler üzerindeki olası etkileri ve hücresel seçicilik profilleri değerlendirilmiştir.

Sentezlenen bileşikler arasında **5a<sup>5</sup>** (2-NO<sub>2</sub>), **5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>), **5a<sup>15</sup>** (4-Cl), **5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>), **5a<sup>17</sup>** (4-SCH<sub>3</sub>), **5a<sup>21</sup>** (2,4-Cl) ve **5a<sup>26</sup>** (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>) çeşitli kanser hücre hatlarında sergiledikleri dikkat çekici antiproliferatif aktiviteler ile ön plana çıkmıştır. **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>**, **5a<sup>21</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşikleri MCF-7 hücre hattında, **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>14</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>17</sup>** bileşiklerinin HT29 hücre hattında, **5a<sup>15</sup>**, **5a<sup>16</sup>** ve **5a<sup>21</sup>** bileşiklerinin HepG2 hücre hattında referans bileşik doksorubisin ile karşılaştırılabilir düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde yukarıda bahsi geçen bileşiklerin C6 hücre hattındaki antiproliferatif etkilerinin daha sınırlı düzeyde kaldığı saptanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin COX inhibitör aktiviteleri ile antiproliferatif etkileri birlikte değerlendirildiğinde aktivitenin sübstitüent tipi ve konumuna bağlı olarak belirgin şekilde değiştiği görülmektedir. COX inhibitör aktivite ile hücresel antiproliferatif etki arasında her bileşik için doğrudan ve kantitatif bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum bazı bileşiklerde gözlenen antiproliferatif etkinin yalnızca COX inhibisyonu ile açıklanamayacağını ve COX-bağımsız mekanizmaların da bu aktiviteye katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. COX inhibitör aktivite gösteren bileşikler ile bu bileşiklere ait antiproliferatif aktivite verileri **Tablo 5.3.**'te birlikte sunulmuştur.

**Tablo 5.3.** COX inhibitör aktivite gösteren bileşikler ve bu bileşiklere ait antiproliferatif aktivite verileri.

Bileşikler	COX-1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	COX-2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	COX-1/COX-2 (IC <sub>50</sub> )	MCF7	HT29	HepG2	C6	NIH3T3
<b>5a<sup>1</sup></b>	2,875 $\pm$ 0,120	>100	~0,02	>500	90,367 $\pm$ 3,418	>500	124,429 $\pm$ 4,629	>500
<b>5a<sup>4</sup></b>	0,254 $\pm$ 0,010	>100	~0,002	174,345 $\pm$ 5,159	>500	156,168 $\pm$ 3,058	210,587 $\pm$ 9,468	174,345 $\pm$ 5,159
<b>5a<sup>5</sup></b>	>100	1,921 $\pm$ 0,086	~100	3,550 $\pm$ 0,123	14,240 $\pm$ 0,574	17,484 $\pm$ 0,664	30,544 $\pm$ 1,115	216,835 $\pm$ 5,840
<b>5a<sup>14</sup></b>	0,633 $\pm$ 0,025	0,240 $\pm$ 0,010	2,637	13,368 $\pm$ 0,510	15,484 $\pm$ 0,674	23,684 $\pm$ 0,851	27,467 $\pm$ 1,254	142,940 $\pm$ 3,906
<b>5a<sup>15</sup></b>	>100	2,881 $\pm$ 0,136	~100	4,264 $\pm$ 0,188	15,332 $\pm$ 0,636	12,868 $\pm$ 0,551	26,721 $\pm$ 1,074	>500
<b>5a<sup>16</sup></b>	0,527 $\pm$ 0,021	0,169 $\pm$ 0,007	3,118	10,145 $\pm$ 0,448	21,662 $\pm$ 0,836	12,426 $\pm$ 0,527	26,684 $\pm$ 1,198	450,600 $\pm$ 11,642
<b>5a<sup>26</sup></b>	0,390 $\pm$ 0,017	0,326 $\pm$ 0,014	1,196	3,848 $\pm$ 0,156	17,106 $\pm$ 0,597	18,340 $\pm$ 0,762	25,867 $\pm$ 1,128	>500
<b>İbuprofen</b>	2,450 $\pm$ 0,135	5,326 $\pm$ 0,218	0,5					
<b>Selekoksib</b>		0,132 $\pm$ 0,005	30					
<b>Doksorubisin</b>				2,985 $\pm$ 0,191	12,365 $\pm$ 0,527	10,687 $\pm$ 0,968	23,625 $\pm$ 1,524	>500

Genel olarak değerlendirildiğinde, **5a<sup>4</sup>** (2-Cl) bileşiğinin COX-1 inhibitör potansiyeli **5a<sup>1</sup>** (-H)'e göre belirgin şekilde daha yüksek olmasına rağmen bu artışın antiproliferatif aktiviteye doğrudan yansımadağı anlaşılmaktadır. Her iki bileşik de seçici COX-1 inhibitörü karakter göstermesine karşın, antikanser aktivite açısından sınırlı etki ortaya koymuştur. Bu durum, 2-kloro süstitüsyonunun bileşiklerin inhibisyon profilini COX-1 seçiciliği yönünde etkilediğini ve güçlü COX-1 inhibisyonunun tek başına yüksek antiproliferatif aktivite için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Belirgin COX-2 inhibitör aktivite sergileyen **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşiklerini değerlendirildiğinde, özellikle COX-1 enzimi üzerinde düşük aktivite göstermeleri ve

COX-2 yönünde seçicilik ortaya koymaları, bu bileşiklerin biyolojik profillerinin selektif COX-2 inhibitörleriyle benzer özellikler taşıdığını düşündürmektedir. Antiproliferatif aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, üç bileşiğin de MCF-7 meme kanseri hücre hattında sırasıyla 3,550  $\mu$ M, 4,264  $\mu$ M ve 3,848  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerleri ile referans bileşik doksorubisine (IC<sub>50</sub> = 2,985  $\pm$  0,191  $\mu$ M) yakın düzeyde antiproliferatif aktivite sergiledikleri görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin HT-29, HepG2 ve C6 hücre hatlarında da anlamlı antiproliferatif aktivite sergiledikleri belirlenmiştir. Bileşiklerin COX-2 ekspresyonu olmayan veya düşük olduğu değerlendirilen hücre hatlarında da güçlü antiproliferatif aktivite göstermesi, etkinin yalnızca COX inhibisyonu ile açıklanamayacağını, bu bileşiklerin aktivitesinde COX inhibisyonundan bağımsız ek antiproliferatif mekanizmaların bulunabileceğine işaret etmektedir. Bu mekanizmalar hücre döngüsü baskılanması, apoptoz indüksiyonu, mitokondriyal yollar, oksidatif stres modülasyonu veya farklı hücre hedefleriyle ilişkili olabilir. Ancak bu olasılıkların doğrulanması için ileri mekanistik çalışmalara ihtiyaç vardır.

COX-2 inhibisyonu en güçlü bileşiklerden biri olan **5a<sup>16</sup>**'nın antiproliferatif aktivitesinin özellikle MCF-7 ve HT29 hücrelerinde **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** kadar güçlü olmaması dikkat çekicidir. Bu durum enzim düzeyindeki COX-2 inhibisyon gücünün hücre antiproliferatif aktiviteye doğrudan yansımadığını göstermektedir. Hücre membran permeabilitesi, hücre içi hedefe ulaşma, metabolik stabilite, hücre mikroyer veya COX dışı mekanizmaların varlığı bu farkı açıklayabilir. Benzer şekilde **5a<sup>14</sup>**, hem COX-1 hem COX-2 üzerinde güçlü dual inhibitör profil göstermesine rağmen antiproliferatif aktivite açısından daha orta düzeyde kalmıştır. Ayrıca **5a<sup>14</sup>**'ün NIH3T3 normal hücre hattındaki IC<sub>50</sub> değerinin **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>**'ya göre daha düşük olması seçicilik açısından bu bileşiği daha az avantajlı hale getirmektedir.

Normal NIH3T3 hücre hattı sonuçları dikkate alındığında **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşiklerinin NIH3T3 normal fibroblast hücrelerinde düşük sitotoksikite göstermesi (IC<sub>50</sub> > 500  $\mu$ M), bu bileşiklerin kanser hücrelerine karşı daha belirli düzeyde seçici bir antiproliferatif etki profili gösterebileceğini düşündürmektedir. Özellikle **5a<sup>15</sup>**, COX-2 seçici inhibitör aktivite göstermesi, MCF-7 ve HepG2 hücrelerinde antiproliferatif etki sergilemesi ve NIH3T3 hücrelerinde düşük toksisite göstermesi nedeniyle ileri çalışmalar için dikkat çekici bir adaydır. **5a<sup>26</sup>** ise güçlü MCF-7

aktivitesi, dual COX inhibitör profili ve normal hücre hattında düşük toksisitesi ile öne çıkmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde **5a<sup>16</sup>** COX-2 inhibitör aktivitesi bakımından en güçlü bileşiklerden biri olarak öne çıkarken **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** antiproliferatif aktivite açısından daha dikkat çekici bulunmuştur. Bu sonuçlar, COX inhibisyonunun özellikle COX-2 ekspresyonunun yüksek olduğu HT29 hücre hattındaki antiproliferatif etkiye katkı sağlayabileceğini; buna karşılık MCF-7 hücre hattında gözlenen güçlü etkinin yalnızca COX inhibisyonu ile açıklanamayacağını göstermektedir. Bu nedenle özellikle **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>**, hem kanser hücre hatlarında anlamlı aktivite göstermeleri, hem de normal NIH3T3 hücrelerinde daha düşük toksisite profili sergilemeleri nedeniyle ileri biyolojik ve mekanistik değerlendirmeler için öncelikli adaylar olarak değerlendirilebilir.

### 5.2.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

Kenetleme çalışmalarında bileşiğin COX-1 ve COX-2 enziminin aktif bölgesinde bulunan aminoasit rezidüleri arasında oluşturduğu etkileşimler değerlendirilmiş, özellikle COX-2 seçiciliği ve inhibitör aktivite açısından önemli olduğu bildirilen aminoasitler ile kurulan etkileşimler dikkate alınmıştır.

**5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-1 aktif bölgesindeki moleküler kenetleme çalışmalarında, bağlanmanın büyük ölçüde hidrofobik karakterli  $\pi$ -alkil etkileşimleri ile stabilize olduğu görülmektedir. Ligandın özellikle Phe381, Tyr385, Leu352, Leu531 ve Ile345 amino asitleri ile hidrofobik etkileşimler oluşturduğu belirlenmiştir (**Şekil 4.1.**). Bununla birlikte aktif bölgede güçlü hidrojen bağı veya tuz köprüsü gibi elektrostatik etkileşimlerin gözlenmemesi, ligandın COX-1 enzimi ile sınırlı düzeyde stabilizasyon sağladığını düşündürmektedir. Ayrıca Arg120 ile doğrudan anlamlı bir etkileşimin bulunmaması da bağlanma afinitesinin sınırlı olmasına katkıda bulunabilir (220). Bu bulgular, **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-1 enzimi üzerinde düşük/sınırlı inhibitör aktivite göstermesi ile ilişkilendirilmektedir.

COX-2 aktif bölgesinde gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmasında ise **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin aktif bölgeye uygun şekilde yerleştiği gözlenmiştir. Bileşiğin özellikle ibuprofen iskeletinin korunmuş aromatik ve izobütil içeren hidrofobik kısmı üzerinden

His90, Arg513, Val523, Leu352, Ala516, Gln192 ve Phe518 rezidüleri ile hidrofobik ve  $\pi$ -alkil etkileşimleri oluşturduğu belirlenmiştir (**Şekil 4.2.**). Literatürde His90, Arg513, Ser353, Ile517, Gln192 ve Val523 rezidülerinin COX-2'ye özgü sekonder/yan cep bölgesi ile ilişkili olduğu ve selektif COX-2 inhibitörlerinin bağlanma profilinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (221). Özellikle COX-2'de Ile523 yerine Val523 bulunmasının daha geniş bir bağlanma cebi oluşmasına katkı sağladığı bilinmektedir (222). Bu bağlamda **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin His90, Arg513 ve Val523 gibi aminoasitler ile etkileşim göstermesi, deneysel olarak gözlenen COX-2 seçici inhibitör aktivite profili ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Buna karşılık Leu352, Ala516 ve Phe518 gibi rezidülerle gözlenen etkileşimler ise ligandın aktif bölgedeki hidrofobik stabilizasyonuna katkı sağlayabilecek temaslar olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte Arg120 ile gözlenen hidrojen bağı, klasik NSAİİ'ler için tanımlanan aktif bölge bağlanma modeli ile uyumlu bir etkileşim profiline işaret etmektedir. Ayrıca Tyr355 ile belirlenen van der waals etkileşiminin ligandın aktif bölgedeki stabilizasyonuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Kenetleme çalışmaları, **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-2 aktif bölgesindeki temel hidrofobik etkileşimlerinin büyük ölçüde ibuprofen çekirdeğinin korunmuş hidrofobik bölgesi üzerinden gerçekleştiğini göstermiştir. COX-2 aktif bölgesinde bulunan geniş sekonder cep yapısının yapıya hacim kazandıran süstitüentler aracılığıyla ligandın sekonder cep bölgesine yönlendirilmesini kolaylaştırdığı bilinmektedir (223). Bu kapsamda moleküle eklenen 1,2,4-triazol-tiyon ve *N*-aril asetamit yapısının ibuprofen çekirdeğinin hacmini artırarak aktif bölgeye daha iyi yerleşmesine ve COX-2'ye özgü sekonder cep bölgesi ile uygun etkileşimlerin oluşmasına katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca **5a<sup>5</sup>** bileşiğinde bulunan 2-NO<sub>2</sub> süstitüentinin elektronik ve sterik özellikleri etkileyerek hem aktif bölgedeki bağlanma davranışına hem de biyolojik aktivite profiline katkı sağlamış olabileceği değerlendirilmektedir.

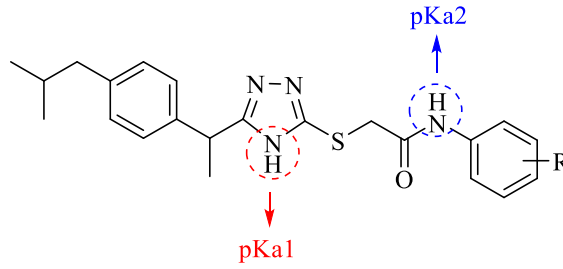
Elde edilen bu bulgular, **5a<sup>5</sup>** bileşiğinin COX-2 aktif bölgesinde uygun bağlanma özellikleri sergilediğini ve deneysel olarak belirlenen güçlü ve selektif COX-2 inhibitör aktivitesini moleküler düzeyde desteklediğini düşündürmektedir.

#### 5.2.4. Fizikokimyasal Parametrelerin ve Farmakokinetik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Yeni ilaç keşfi ve geliştirilmesi sürecinde aday bileşiklerin oral yolla kullanılabilir ilaç özelliklerine sahip olup olmadığının belirlenmesinde “Lipinski’nin Beşler Kuralı” temel bir değerlendirme kriteri olarak kullanılmaktadır. Bu kurala göre bir bileşiğin molekül ağırlığının 500 g/mol’den küçük olması, partiyon katsayısının 5 veya daha düşük ( $\leq 5$ ) olması, hidrojen bağı donör sayısının 5 veya daha az ( $\leq 5$ ) olması ve hidrojen bağı akseptör sayısının 10 veya daha az ( $\leq 10$ ) olması gerekmektedir. Bu parametreleri sağlayan bileşiklerin iyi bir oral biyoyararlanım gösterdiği kabul edilmektedir. Tasarlanan bileşiklerin söz konusu parametre özellikleri incelendiğinde molekül ağırlıkları 394,53-499,58 g/mol, partiyon katsayıları 3,52-5,93, hidrojen bağı donör sayıları 2, hidrojen bağı akseptör sayıları ise 3-7 olarak bulunmuştur. Oral biyoyararlanımın tahmin edilmesinde kullanılan diğer bir parametre de total polar yüzey alanıdır (TPSA) ve  $150 \text{ \AA}^2$ ’nin altında olması idealdir. Tasarlanan bileşiklerin hesaplanan TPSA değerleri 95,97-160,25  $\text{ \AA}^2$  arasında bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde tasarlanan bileşiklerin hepsinin incelenen 5 parametreden en az 4’ünü sağladığı görülmektedir (**Tablo 5.3.**).

Klasik NSAİİ’lerin gastrointestinal yan etkilerinin yalnızca sistemik COX inhibisyonuna bağlı olmadığı, aynı zamanda yapılarında bulunan karboksilik asit grubunun gastrointestinal sistemde doğrudan bölgesel hasara da katkıda bulunduğu bilinmektedir. Giriş bölümünde de bahsedildiği üzere karboksilik asit fonksiyonu bu bileşiklerin lokal mukozal hasar oluşturma mekanizmalarında önemli rol oynayabilmektedir. Karboksilik asit grubu içeren NSAİİ’ler mide ortamının düşük pH koşullarında büyük oranda noniyonize ve lipofilik formda bulunarak gastrik epitel hücre membranını kolayca geçebilmektedirler. Hücre içerisine giriş sonrasında nötr pH koşullarında iyonize hale dönüşmeleri “iyon tuzağı (ion trapping)” mekanizmasına bağlı olarak hücre içi birikime ve mukozal hasara yol açabilmektedir. Bu lokal iritan etkinin NSAİİ kullanımını takiben erken dönemde geliştiği ve adaptasyon mekanizmasının yetersiz kaldığı durumlarda ülserasyon ile sonuçlanabildiği bildirilmektedir (224,225). Bu nedenle sentezlenen bileşiklerin doğrudan bölgesel gastrointestinal yan etki oluşturma potansiyellerinin değerlendirilmesi amacıyla proton verebilecek gruplarına ait pKa değerleri hesaplanmıştır. Hesaplamalar

sonucunda bileşiklerde proton donörü özellik gösteren iki bölge bulunduğu, bunların triazol halkasındaki N-H protonu (pKa1) ile anilit grubundaki N-H protonu (pKa2) olduğu belirlenmiştir (**Şekil 5.14**). Bileşiklerin pKa1 değerleri 8,85, pKa2 değerleri ise 11,34-14,10 aralığında hesaplanmıştır. Elde edilen bu bulgular, bileşiklerin fizyolojik ve gastrik pH koşullarında belirgin asidik özellik göstermediğine ve bu nedenle klasik karboksilik asit yapılı NSAİİ'lere kıyasla doğrudan bölgesel gastrointestinal irritasyon risklerinin daha düşük olabileceğine işaret etmektedir.



**Şekil 5.15.** Hedef bileşiklerde bulunan proton donörü özellik gösteren gruplar.

Fizikokimyasal parametrelere ek olarak hedef bileşiklerin kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli, intestinal absorpsiyon düzeyleri, plazma proteinlerine bağlanma eğilimleri ve Caco-2 hücre permeabiliteleri gibi bazı farmakokinetik özellikleri *in silico* yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır.

Santral sinir sistemi üzerinde hedeflenmiş bir etkisi bulunmayan bileşiklerin kan-beyin bariyerini (BBB) yüksek oranda geçmesi genellikle istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle merkezi sinir sistemi üzerinde aktif olmayan bileşiklerde BBB geçirgenliğinin düşük olması beklenmektedir. BBB geçirgenliği çoğunlukla logBB değeri üzerinden değerlendirilmekte olup logBB değerinin düşük olması bileşiğin beyin dokusuna sınırlı düzeyde dağıldığını göstermektedir. Literatürde logBB değerinin 0,3'ün üzerinde olmasının yüksek BBB penetrasyonuna, -1'in altında olmasının ise zayıf BBB geçişine işaret ettiği bildirilmektedir. Hedef bileşiklere ait logBB değerlerinin -2,348 ile -0,303 aralığında hesaplanmış olması, sentezlenen bileşiklerin kan-beyin bariyerini sınırlı düzeyde geçebileceğini ve santral sinir sistemine düşük penetrasyon gösterebileceğini düşündürmektedir.

İntestinal absorpsiyon değeri bir bileşiğin gastrointestinal sistemden emilerek sistemik dolaşıma geçebilme potansiyelini ifade etmektedir. Bu parametre genellikle Human Intestinal Absorption (HIA) olarak değerlendirilmekte olup bileşiklerin olası oral biyoyararlanımları hakkında ön bilgi sağlamaktadır. Yüksek intestinal

absorbsiyon değerleri, bileşiklerin bağırsak membranını daha etkin şekilde geebildiğine ve oral kullanım açısından daha uygun farmakokinetik özellik gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu değerin %70'in üzerinde olması, bileşiklerin yüksek intestinal absorpsiyon potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir. Hedef bileşiklere ait HIA değerlerinin %75,959-94,229 aralığında bulunması, bileşiklerin gastrointestinal sistemden etkin şekilde absorplanabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Bir diğer parametre olan Caco2, bileşiklerin intestinal epitel membranını geçebilme kapasitesi hakkında bilgi sağlayarak olası oral absorpsiyon özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Caco-2 permeabilite değerinin -4,70'in üzerinde olması yüksek permeabilite ile ilişkilendirilmektedir. Hedef bileşiklere ait Caco-2 permeabilite değerlerinin -0,239 ile 1,022 aralığında bulunmuş olması, bileşiklerin intestinal epitel bariyerini etkin şekilde geçebileceğine ve yüksek intestinal permeabilite potansiyeline sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Plazma proteinlerine bağlanma (PPB) oranı ise bileşiklerin başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanma eğilimini ifade etmektedir. Yüksek PPB oranı bileşiklerin dolaşımda daha uzun süre kalabilmesi, eliminasyon hızlarının azalması ve daha stabil plazma konsantrasyonlarının sürdürülebilmesi açısından avantaj sağlayabilmektedir. Ayrıca klasik NSAİİ'lerin yüksek plazma protein bağlanma özelliği gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, sentezlenen hibrit bileşiklerin benzer farmakokinetik davranış sergilemesi beklenmektedir. Hedef bileşiklerin plazma proteinlerine bağlanma oranları % 99,96-100 aralığında bulunmuştur.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında moleküler hibridizasyon yaklaşımıyla tasarlanan 2-[(3-(1-(4-izobütilfenil)etil)-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]-N-(süstitüe fenil)asetamit yapısında toplam 26 adet yeni hibrit bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları belirlenmiş ve yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HSQC ve HRMS spektral analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin siklooksijenaz enzim inhibisyon aktiviteleri selekoksib, nimesulid, ibuprofen ve SC-560 bileşiklerine karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve hesaplanan IC<sub>50</sub> değerleri bildirilmiştir.

Hedef bileşikler içerisinde **Bileşik 5a<sup>5</sup>** (2-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 1,921 ± 0,086 µM), **Bileşik 5a<sup>14</sup>** (4-OCH<sub>3</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,240 ± 0,010 µM), **Bileşik 5a<sup>15</sup>** (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 2,881 ± 0,136 µM), **Bileşik 5a<sup>16</sup>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,169 ± 0,007 µM) ve **Bileşik 5a<sup>26</sup>**'nın (2,5-OCH<sub>3</sub>-4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 0,326 ± 0,014 µM) referans bileşik olan ibuprofen (IC<sub>50</sub> = 5,326 ± 0,218 µM) ile kıyaslandığında daha güçlü COX-2 inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin selektif COX-2 inhibitörleri olan selekoksib (IC<sub>50</sub> = 0,132 ± 0,005 µM) ve nimesulid (IC<sub>50</sub> = 1,684 ± 0,079 µM) ile karşılaştırılabilir düzeyde aktivite gösterdiği saptanmıştır.

Yüksek COX-2 inhibitör aktivitesi gösteren bu beş bileşik arasında **5a<sup>14</sup>**, **5a<sup>16</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşiklerinin COX-1/COX-2 oranı 1-100 arasında belirlenmiş olup klasik NSAİİ olan ibuprofen ve naproksen ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir selektivite indeksi sergilediği saptanmıştır. **5a<sup>5</sup>** ve **5a<sup>15</sup>** bileşiklerinin COX-1/COX-2 seçicilik oranlarının ≥100 olduğu belirlenmiş olup bu durum söz konusu bileşiklerin yüksek düzeyde COX-2 seçici inhibitörler olduğunu göstermektedir.

DeneySEL olarak belirlenen bu seçici COX-2 inhibitör profilini desteklemek amacıyla **5a<sup>5</sup>** bileşiği üzerinde gerçekleştirilen moleküler kenetleme çalışmaları, bileşiğin COX-2 aktif bölgesinde uygun bağlanma etkileşimleri sergilediğini ortaya koymuştur.

Elde edilen sonuçlar, sentezlenen hibrit yapıların COX-2 inhibitör aktivite ve selektivite açısından dikkat çekici bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Klasik NSAİİ'lere kıyasla daha yüksek COX-2 seçiciliği gösteren bileşiklerin ilerleyen

aşamalarda *in vivo* antiinflamatuvar aktivite ve gastrointestinal güvenlik yönünden araştırılması hedeflenmektedir.

Antiproliferatif aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, COX inhibitör aktiviteleri açısından öne çıkan **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşiklerinin MCF-7 hücre hattında dikkat çekici sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bileşiklerin MCF-7 hücrelerindeki IC<sub>50</sub> değerlerinin referans bileşik doksorubisine yakın olması, sentezlenen hibrit yapıların anlamlı antiproliferatif potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca HT-29 hücre hattında gözlenen belirgin aktivite, yüksek COX-2 ekspresyonu ile antiproliferatif etki arasında olası bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. Özellikle **5a<sup>5</sup>** ve **5a<sup>15</sup>** bileşiklerinin güçlü ve seçici COX-2 inhibitör profili sergilemesi, antiproliferatif etkilerinin COX-2 ilişkili mekanizmalarla bağlantılı olabileceğini desteklemektedir.

Bununla birlikte bazı bileşiklerin COX-2 ekspresyonunun düşük olduğu hücre hatlarında da belirgin antiproliferatif aktivite göstermesi, gözlenen etkinin yalnızca COX inhibisyonu ile açıklanamayacağını göstermektedir. Özellikle MCF-7 hücre hattında elde edilen güçlü antiproliferatif sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin aktivitesinde COX-bağımsız mekanizmaların da rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, hücre döngüsünün baskılanması, apoptoz indüksiyonu, oksidatif stres modülasyonu ve farklı hücresel hedeflerle ilişkili mekanizmaların ileri çalışmalarla araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

HepG2 hücre hattında özellikle **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>16</sup>** bileşiklerinin diğer türevlere kıyasla daha belirgin antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlenmiştir. HT29 ve C6 hücre hatlarında ise genel olarak daha orta düzeyde aktivite gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, sentezlenen hibrit yapıların antiproliferatif etkilerinin hücre hattına bağlı olarak değişebildiğini ve biyolojik etkinliğin hücresel moleküler özelliklerden etkilenebileceğini göstermektedir.

Normal NIH3T3 hücre hattı sonuçları değerlendirildiğinde, özellikle **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşiklerinin sağlıklı hücrelerde düşük toksisite göstermesi dikkat çekicidir. Kanser hücrelerinde anlamlı antiproliferatif aktivite sergilemelerine rağmen normal hücre hattında daha düşük sitotoksik etki göstermeleri, bu bileşiklerin hücresel

seçicilik açısından avantajlı bir biyolojik profile sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda özellikle **5a<sup>5</sup>**, **5a<sup>15</sup>** ve **5a<sup>26</sup>** bileşikleri, hem güçlü biyolojik aktivite profilleri hem de düşük sağlıklı hücre toksisiteleri nedeniyle ileri antiproliferatif ve mekanistik çalışmalar açısından öncü adaylar olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda ilerleyen çalışmalarda aktif bileşiklerin farklı kanser hatlarında *in vivo* antiproliferatif etkinliklerinin, apoptoz ve hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin ve olası COX-bağımlı/COX-bağımsız mekanizmalarının ayrıntılı olarak araştırılması planlanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114-147.
2. Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis PV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2011;3:19-27.
3. Kelekçi N.G., Erdoğan H. Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar. 2.Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2019. 672-746.
4. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(5):986-1000.
5. Vane J, Botting R. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*. 2003;110(5-6):255-258.
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*. 1971;231(25):232-235.
7. Botting RM. Cyclooxygenase: past, present and future. A tribute to John R. Vane (1927-2004). *Journal of Thermal Biology*. 2006;31(1-2):208-219.
8. Chandrasekharan N, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(21):13926-13931.
9. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Reports*. 2007;59(3):247-258.
10. Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibelli L, Diederich M. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *International Journal of Cell Biology*. 2010;2010(1):215158.
11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(5):821-847.
12. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2011;4(5):605-621.
13. Buttgerit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *The American Journal of Medicine*. 2001;110(3):13-19.

14. Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;25(2):32-40.
15. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779.
16. Saad J, Mathew D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs toxicity. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2025. [Mayis 2026] .  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK526006/>.
17. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2008;11(2):81-110.
18. Musumba C, Pritchard D, Pirmohamed M. cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;30(6):517-531.
19. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(24):1888-1899.
20. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(4):e37080
21. Praticò D, Dogné JM. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors development in cardiovascular medicine. *Circulation*. 2005;112(7):1073-1079.
22. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, Khayyat AN, Bansal M, Venugopala KN, Aljahdali, AS. Selective COX-2 inhibitors: road from success to controversy and the quest for repurposing. *Pharmaceuticals*. 2022;15(7):827-846.
23. Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(4):957-964.
24. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a meta-analysis of observational studies. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(1):55-73.
25. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(4):546-557.

26. Gupta S, Joshi G, Wahajuddin M, Kumar B. COX-2 inhibitors in inflammation and cancer: Recent developments in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2026;118781.
27. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(4):655-683.
28. Blanke C. Role of COX-2 inhibitors in cancer therapy. *Cancer Investigation*. 2004;22(2):271-282.
29. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacological Reports*. 2010;62(2):233-244.
30. Maitra A, Ashfaq R, Gunn CR, Rahman A, Yeo CJ, Sohn TA, et al. Cyclooxygenase 2 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis with automated cellular imaging. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(2):194-201.
31. Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL, Gendler SJ, Mukherjee P. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research*. 2005;7(4):422-435.
32. Xu K, Wang L, Shu HKG. COX-2 overexpression increases malignant potential of human glioma cells through Id1. *Oncotarget*. 2013;5(5):1241-1252.
33. Clària J. Cyclooxygenase-2 biology. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;9(27):2177-2190.
34. Vosooghi M, Amini M. The discovery and development of cyclooxygenase-2 inhibitors as potential anticancer therapies. *Expert Opinion On Drug Discovery*. 2014;9(3):255-267.
35. Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK, et al. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Research*. 2000;60(17):4926-4931.
36. New P. Cyclooxygenase in the treatment of glioma: its complex role in signal transduction. *Cancer Control*. 2004;11(3):152-164.
37. Sheng J, Sun H, Yu FB, Li B, Zhang Y, Zhu YT. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(8):1095-1101.
38. Nagaraju GP, El-Rayes BF. Cyclooxygenase-2 in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2019;125(8):1221-1227.
39. Hilmi I, Goh K. Chemoprevention of colorectal cancer with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2006;7(1):1-6.

40. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M, Sankaranarayanan M. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;195:112275.
41. Xia Y, Sun M, Huang H, Jin WL. Drug repurposing for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):92.
42. Al Khzem AH, Gomaa MS, Alturki MS, Tawfeeq N, Sarafroz M, Alonaizi SM, et al. Drug repurposing for cancer treatment: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(22):12441.
43. Mishra AS, Vasanthan M, Malliappan SP. Drug repurposing: A leading strategy for new threats and targets. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024;7(4):915-932.
44. Murphy R. Long-term use of aspirin and NSAIDs reduces the risk of colorectal cancer. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2005;1(2):66-66.
45. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9754):1741-1750.
46. Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, Frid DJ, Ascenseo JL, Anderson G, et al. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. *Cancer Research*. 2003;63(18):6096-6101.
47. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, Murphy MA, Goode EL, Poole EM, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(2).
48. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(5):347-355.
49. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):873-884.
50. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rácz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):885-895.
51. Maniewska J, Jeżewska D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer chemoprevention. *Cancers*. 2021;13(4):594-611.

52. Liggett JL, Zhang X, Eling TE, Baek SJ. Anti-tumor activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-independent targets. *Cancer Letters*. 2014;346(2):217-224.
53. Hwang DH, Fung V, Dannenberg AJ. National Cancer Institute workshop on chemopreventive properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: role of COX-dependent and-independent mechanisms. *Neoplasia*. 2002;4(2):91-97.
54. Kolawole OR, Kashfi K. NSAIDs and cancer resolution: new paradigms beyond cyclooxygenase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1432.
55. Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat GJ. Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin-a literature review and perspective on the role of COX-dependent and-independent pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):9018.
56. El-Husseiny WM, Magda AA, Abdel-Aziz NI, El-Azab AS, Asiri YA, Alaa AM. Structural alterations based on naproxen scaffold: Synthesis, evaluation of antitumor activity and COX-2 inhibition, and molecular docking. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;158:134-143.
57. Aytaç PS, Durmaz I, Houston DR, Çetin-Atalay R, Tozkoparan B. Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016;24(4):858-872.
58. Mathew B, Hobrath JV, Lu W, Li Y, Reynolds RC. Synthesis and preliminary assessment of the anticancer and Wnt/ $\beta$ -catenin inhibitory activity of small amide libraries of fenamates and profens. *Medicinal Chemistry Research*. 2017;26(11):3038-3045.
59. Kummari B, Polkam N, Ramesh P, Anantaraju H, Yogeewari P, Anireddy JS, et al. Design and synthesis of 1, 2, 3-triazole-etodolac hybrids as potent anticancer molecules. *RSC Advances*. 2017;7(38):23680-23686.
60. Farooqi SI, Arshad N, Channar PA, Perveen F, Saeed A, Larik FA, et al. New aryl Schiff bases of thiadiazole derivative of ibuprofen as DNA binders and potential anticancer drug candidates. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(10):3548-3564.
61. Abdelhaleem EF, Kassab AE, El-Nassan HB, Khalil OM. Design, synthesis, and biological evaluation of new celecoxib analogs as apoptosis inducers and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2022;355(11):2200190.
62. Kaur R, Ranjan Dwivedi A, Kumar B, Kumar V. Recent developments on 1, 2, 4-triazole nucleus in anticancer compounds: a review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2016;16(4):465-489.
63. Paprocka R, Wiese M, Eljaszewicz A, Helmin-Basa A, Gzella A, Modzelewska-Banachiewicz B, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-

- triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(13):2664-2667.
64. Alam MM. New 1,2,4-triazole based eugenol derivatives as antiCOX-2 and anticancer agents. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*. 2024;10(3):555-566.
  65. El-Sherief Ham, Youssif BGM, Bukhari SNA, Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorganic Chemistry*. 2018;76:314-325.
  66. Avcı A, Taşci H, Özkan BNS, Telli G, Gökhan-Kelekçi N, Özkay Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel naproxen-phenacetin triazole hybrids as promising anti-inflammatory agents with enhanced gastrointestinal tolerability. *Bioorganic Chemistry*. 2025;165:109000.
  67. Avcı A, Taşci H, Özkan BNS, Telli G, Gökhan-Kelekçi N, Özkay Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel naproxen-phenacetin triazole hybrids as promising anti-inflammatory agents with enhanced gastrointestinal tolerability. *Bioorganic Chemistry*. 2025;109000.
  68. Bülbül B, Ding K, Zhan CG, Çiftçi G, Yelekçi K, Gürboğa M, et al. Novel 1, 2, 4-triazoles derived from Ibuprofen: synthesis and *in vitro* evaluation of their mPGES-1 inhibitory and antiproliferative activity. *Molecular Diversity*. 2023;27(5):2185-2215.
  69. Amir M, Kumar H, Javed SA. Non-carboxylic analogues of naproxen: design, synthesis, and pharmacological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2007;340(11):577-585.
  70. Sujith K, Rao JN, Shetty P, Kalluraya B. Regioselective reaction: synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;44(9):3697-3702.
  71. Amir M, Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl] acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;39(6):535-545.
  72. Çıkla-Süzgün P, Kaushik-Basu N, Basu A, Arora P, Talele TT, Durmaz I, et al. Anti-cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1,2,4-triazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2015;30(5):778-785.
  73. Coşkun GP, Djikic T, Hayal TB, Türkel N, Yelekçi K, Şahin F, et al. Synthesis, molecular docking and anticancer activity of diflunisal derivatives as cyclooxygenase enzyme inhibitors. *Molecules*. 2018;23(8):1969.

74. Hina S, Zaib S, Uroos M, Zia-ur-Rehman M, Munir R, Riaz H, et al. *N*-Arylacetamide derivatives of methyl 1,2-benzothiazine-3-carboxylate as potential drug candidates for urease inhibition. *Royal Society Open Science*. 2023;10(4).
75. Salem ME, Abdullah AH, Zaki ME, Abdelhamid IA, Elwahy AH. Utility of 2-Chloro-*N*-arylacetamide and 1,1'-(Piperazine-1,4-diyl)bis(2-chloroethanone) as Versatile Precursors for Novel Mono-and Bis[thienopyridines]. *ACS Omega*. 2024;9(9):10146-10159.
76. Hussein EM, Al-Rooqi MM, Abd El-Galil SM, Ahmed SA. Design, synthesis, and biological evaluation of novel *N* 4-substituted sulfonamides: acetamides derivatives as dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitors. *BMC Chemistry*. 2019;13(1):91.
77. Jain N, Upasani C, Kalkotwar R, Jain U. Synthesis and anti-inflammatory activity of *N*-(Alkyl or Aryl)-2-(1*H*-benzotriazol-1-yl) acetamide derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2013;4(3):1470-1480.
78. Chennamaneni S, Zhong B, Lama R, Su B. COX inhibitors Indomethacin and Sulindac derivatives as antiproliferative agents: synthesis, biological evaluation, and mechanism investigation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;56:17-29.
79. El-Rayyes A, Soliman AM, Saeed A. Synthesis and anticancer evaluation of new thiazole and thiadiazole derivatives bearing acetanilide moiety. *Russian Journal of General Chemistry*. 2022;92(10):2132-2144.
80. Catarro M, Serrano J, Cavalheiro E, Ramos S, Santos AO, Silvestre S, et al. Novel 4-acetamide-2-alkylthio-*N*-acetanilides resembling nimesulide: Synthesis, cell viability evaluation and in silico studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017;25(16):4304-4313.
81. Viegas-Junior C, Danuello A, da Silva Bolzani V, Barreiro EJ, Fraga CAM. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry*. 2007;14(17):1829-1852.
82. Morais TS. Recent advances in the development of hybrid drugs. *Pharmaceutics*. 2024;16(7):889.
83. Malani AH, Makwana AH, Makwana H. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1,2,4-triazole and its derivatives. *Moroccan Journal of Chemistry*. 2017;5(1):41-58.
84. Singh K, Akanksha S, Ayush D, Mohammed O, Kumar A. A comprehensive review of 1, 2,3 & 1,2,4 triazole analogs for their versatile biological activities. *African Journal Biological Sciences*. 2024;6(12):2492-2525.

85. Ameziane El Hassani I, Rouzi K, Ameziane El Hassani A, Karrouchi K, Ansar M. Recent developments towards the synthesis of triazole derivatives: a review. *Organics*. 2024;5(4):450-471.
86. Matin MM, Matin P, Rahman MR, Ben Hadda T, Almalki FA, Mahmud S, et al. Triazoles and their derivatives: Chemistry, synthesis, and therapeutic applications. *Frontiers In Molecular Biosciences*. 2022;9:864286.
87. Raman APS, Aslam M, Awasthi A, Ansari A, Jain P, Lal K, et al. An updated review on 1,2,3-/1,2,4-triazoles: synthesis and diverse range of biological potential. *Molecular Diversity*. 2025;29(1):899-964.
88. Shneine JK, Alaraji YH. Chemistry of 1,2,4-triazole: a review article. *Spectroscopy*. 2016;9(9b):9c.
89. Nasri S, Bayat M, Kochia K. Strategies for synthesis of 1,2,4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1,2,4-triazole. *Molecular Diversity*. 2022;26(1):717-739.
90. Freund M. Ein verfahren zur darstellung des triazols und seiner homologen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1896;29(3):2483-2490.
91. Liu WY, Xie YS, Zhao BX, Lian S, Lv HS, Gong ZL, et al. The synthesis, X-ray crystal structure and optical properties of novel 1-ferrocenyl-2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-ylthio)ethanone derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2010;76(5):531-536.
92. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*. 2002;57(2):101-107.
93. Sahin G, Palaska E, Kelicen P, Demirdamar R, Altinok G. Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(06):478-484.
94. Synthesis and biological activities of amide derivatives containing 1,2,4-triazole and piperazine By: Li, Jing; Wang, Hai-wei; Ma, Jiao-li; Zhu, Zhi-zhi; Ji, Peng; Liao, Xin-cheng *Huaxue Shiji* (2014);36(1):13-17,22.
95. Panhotra S, Raza A, Singh A, Sharma AK, Gupta P. Diversity-oriented rapid assembly of mercapto-1,2,4-triazoles and quinolines and exploring their cytotoxic activity for prostate and breast cancer cell lines. *Journal of Molecular Structure*. 2025;143706.
96. Shafiee A, Sayadi A, Roozbahani MH, Foroumadi A, Kamal F. Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of 5-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4*H*-1,2,4-triazoles. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2002;335(10):495-499.

97. Farag PS, Hemdan MM, El-Sayed AA. Nano nickel [1,2,4]-triazole-3-thiones complex: Design, sonochemical synthesis, and antimicrobial evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020;57(9):3428-3441.
98. Doubi M, Erramli H, Tourir R, Benhiba F, Dermaj A, Errahmany N, et al. A synthesis 3-phenyl-1,2,4-triazole-5-thione as an inhibitor against low carbon steel corrosion in simulated reinforced concrete: Experimental and theoretical studies. *Chemical Data Collections*. 2023;44:100989.
99. Peng K, Li Y, Bai Y, Jiang T, Sun H, Zhu Q, et al. Discovery of novel nonpeptide small-molecule NRP1 antagonists: Virtual screening, molecular simulation and structural modification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020;28(1):115-183.
100. Malbec F, Milcent R, Barbier G. Dérivés de la dihydro-2,4 triazole-1,2,4 thione-3 et de l'amino-2 thiadiazole-1,3,4 à partir de nouvelles thiosemicarbazones d'esters. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1984;21(6):1689-1698
101. Sevaille L, Gavara L, Bebrone C, De Luca F, Nauton L, Achard M, et al. 1,2,4-Triazole-3-thione Compounds as Inhibitors of Dizinc Metallo- $\beta$ -lactamases. *ChemMedChem*. 2017;12(12):972-985.
102. Panhotra S, Raza A, Singh A, Sharma AK, Gupta P. Diversity-oriented rapid assembly of mercapto-1,2,4-triazoles and quinolines and exploring their cytotoxic activity for prostate and breast cancer cell lines. *Journal of Molecular Structure*. 2025;143706.
103. Tozkoparan B, Gökhan N, Aktay G, Yeşilada E, Ertan M. 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;35(7-8):743-750.
104. Tozkoparan B, Kuepeli E, Yesilada E, Isik S, Oezalp M, Ertan M. Synthesis and evaluation of analgesic/anti-inflammatory and antimicrobial activities of 3-substituted-1, 2,4-triazole-5-thiones. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(09):533-540.
105. Tozkoparan B, Küpeli E, Yeşilada E, Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007;15(4):1808-1814.
106. Avcı A, Taşçı H, Kandemir Ü, Can ÖD, Gökhan-Kelekçi N, Tozkoparan B. Synthesis, characterization, and *in vivo* pharmacological evaluation of novel mannich bases derived from 1,2,4-triazole containing a naproxen moiety. *Bioorganic Chemistry*. 2020;100:103892.
107. Sarigol D, Uzgoren-Baran A, Tel BC, Somuncuoğlu EI, Kazkayasi I, Ozadali-Sari K, et al. Novel thiazolo[3, 2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and

- molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(10):2518-2528.
108. Doğdaş E, Tozkoparan B, Kaynak FB, Eriksson L, Kuepeli E, Yeşilada E, et al. Design and Synthesis of Some New Thiazolo [3, 2-b]-1, 2,4-triazole-5(6H)-ones Substituted with Flurbiprofen as Anti-inflammatory and Analgesic Agents. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(04):196-202.
  109. Uzgören-Baran A, Tel BC, Sarıgöl D, Öztürk Eİ, Kazkayası İ, Okay G, et al. Thiazolo [3, 2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;57:398-406.
  110. Aghkand AR, Akbaridilmaghani K, Ghezelbash ZD, Asgharib B. Synthesis and biological evaluation of some novel S-β-D-glucosides of 4-amino-5-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives. *Acta Chimica Slovenica*. 2019;66(2):344-350.
  111. Holovko-Kamoshenkova OM, Slivka MV, Hrdina R, Baumer VN, Korol NI, Sokolenko LV, et al. An efficient catalyst-free direct approach to 5-Polyfluoroalkyl-1,2,4-triazole-3-thiones. *Synthesis*. 2023;55(08):1221-1226.
  112. Yang SK, Kang JS, Oelschlaeger P, Yang KW. Azolylthioacetamide: a highly promising scaffold for the development of metallo-β-lactamase inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2015;6(4):455-460.
  113. Jones D, Slack R, Squires S t, Wooldridge K. Antiviral chemotherapy. I. The activity of pyridine and quinoline derivatives against neurovaccinia in mice. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1965;8(5):676-680.
  114. Tretyakov BA, Tikhonova VI, Gadomsky SY, Sanina NA. Synthesis of 1,2,4-Triazole-3-Thiol Derivatives from Thiosemicarbazides and Carboxylic Acids Using Polyphosphate Ester. *Molecules*. 2025;30(22):4422.
  115. Haribabu J, Garisetti V, Malekshah RE, Srividya S, Gayathri D, Bhuvanesh N, et al. Design and synthesis of heterocyclic azole based bioactive compounds: Molecular structures, quantum simulation, and mechanistic studies through docking as multi-target inhibitors of SARS-CoV-2 and cytotoxicity. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1250:131782.
  116. Kurzer F, Seeker JL. Addition-cyclisations of ethoxycarbonyl isothiocyanate with hydrazine derivatives as a source of thiadiazoles and triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1989;26(2):355-360.
  117. Al-Alshaikh MA, Al-Mutairi AA, Ghabbour HA, El-Emam AA, Abdelbaky MS, Garcia-Granda S. Syntheses and crystal structures of two adamantyl-substituted 1,2,4-triazole-5-thione *N*-Mannich bases. *Structure Reports*. 2017;73(8):1135-1139.
  118. Wujec M, Siwek A, Swatko-Ossor M, Mazur L, Rzaczyńska Z. Synthesis, structure and investigations of tuberculosis inhibition activities of new 4-methyl-

- 1-substituted-1H-1, 2,4-triazole-5(4H)-thione. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008;45(6):1893-1896.
119. El-Serwy WS, Mohamed NA, Abbas EM, Abdel-Rahman RF. Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Research on Chemical Intermediates*. 2013;39(6):2543-2554.
120. V. Zazharskyi, M. Parchenko, V. Parchenko, P. Davydenko, O. Kulishenko, N. Zazharska. Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2020;6:50-58.
121. Hu K, Luo Y, Miao P, Zhao L, Zhao B, Shi XJ, et al. Discovery of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as novel potent S-phase kinase-associated protein 2 (SKP2) inhibitors for the treatment of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;67(18):16435-16454.
122. Wang S, Zhao L, Shi XJ, Ding L, Yang L, Wang ZZ, et. Development of highly potent, selective, and cellular active triazolo[1, 5-a]pyrimidine-based inhibitors targeting the DCN1-UBC12 protein-protein interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;62(5):2772-2797.
123. Pokuri S, K. Singla R, G. Bhat V, G. Shenoy G. Insights on the antioxidant potential of 1, 2, 4-triazoles: synthesis, screening & QSAR studies. *Current Drug Metabolism*. 2014;15(4):389-397.
124. He T, Wu J, Liu Y, Xie Y, Wang J, Zhao G. Efficient synthetic approaches to uric acid transporter 1 inhibitors bearing alkoxy group-substituted triazoles. *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2017;37(7):1748-1756.
125. Tozkoparan B, Küpeli E, Yeşilada E, Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007;15(4):1808-1814.
126. Ali AS, Wilkie JS, Winzenberg KN. Synthesis of Some 1H-1,2,4-Triazole, 4H-1,2,4-Triazole, Thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole and 5H-1,2,4-Triazolo-[3,4-b][1,3]thiazine Derivatives by Metal Compound-Mediated Oxidative Cyclization. *Australian Journal of Chemistry*. 1997;50(9):911-916.
127. Heravi M, Khademalfoghara H, Sadeghi M, Khaleghi S, Ghassemzadeh M. Solvent free regioselective cyclization of 3-allylmercapto-1,2,4-triazoles to thiazolo[3, 2-b]1,2,4-triazoles over sulfuric acid adsorbed on silica gel. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2006;181(2):377-380.
128. Oufkir N, Nouayti FZ, Hajji M, Ezrari S, Lahmidi S, Al-Ghulikah H, et al. Design and synthesis of 2-substituted 1, 2, 4-triazolo[3,2-b][1,3] thiazine derivatives: Molecular Structures, DFT analyses, and in silico/in vitro antibacterial activities against S. Aureus and MRSA. *Journal of Molecular Structure*. 2025;144829.

129. Tratrát C, Haroun M, Páparisva A, Geronikaki A, Kamoutsis C, Ćirić A, et al. Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-b][1,2,4] triazol-6(5H)ones. Pharmacophore models for antifungal activity. *Arabian Journal of Chemistry*. 2018;11(4):573-590.
130. Hozien ZA, El-Mahdy AF, Markeb AA, Ali LS, El-Sherief HA. Synthesis of Schiff and Mannich bases of new s-triazole derivatives and their potential applications for removal of heavy metals from aqueous solution and as antimicrobial agents. *RSC Advances*. 2020;10(34):20184-20194.
131. El-Sherief HA, Youssif BG, Bukhari SNA, Abdelazeem AH, Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1, 2, 4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:774-789.
132. El-Sherief HA, Hozien ZA, El-Mahdy AFM, Sarhan AAO. One pot synthesis and reactions of novel 5-amino[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Arkivoc*. 2011;(10):71-84.
133. Sert-Ozgun S, Tel BC, Somuncuoglu EI, Kazkayasi I, Ertan M, Tozkoparan B. Design and synthesis of 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine derivatives as a novel template for analgesic/anti-inflammatory activity. *Archiv der Pharmazie*. 2017;350(7).
134. Ibrahim MA, Al-Harbi SA, Allehyani ES, Alqurashi EA, Alshareef F. First synthesis of the novel triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines linked chromeno[2,3-b]pyridine. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2024;44(1):361-374.
135. Gobis K, Foks H, Augustynowicz-Kopeć E, Napiórkowska A. Synthesis and tuberculostatic activity of novel diverse heterocyclic compounds derived from heterocyclic carbohydrazides and methyl 2-heteroarylhydrazinecarbodithioates. *Heterocycles*. 2012;85(4):871-885.
136. Shmygarev VI, Kim DG. Study of the products of iodocyclization of 4-allyl-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2004;40(8):1077-1082.
137. Beyzaei H, Kudeyani MG, Delarami HS, Aryan R. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Molecular Structure*. 2020;1215:128273.
138. Šermukšnytė A, Stasevych M, Komarovska-Porokhnyavets O, Zvarych V, Jakubauskienė E, Kantminienė K, et al. Novel antimicrobial and antitumor agents bearing pyridine-1, 2, 4-triazole-3-thione-hydrazone scaffold: synthesis, biological evaluation, and molecular docking investigation. *Biomolecules*. 2024;14(12):1529.

139. Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Pairas G, Soković M, Glamočlija J, Potamitis C, et al. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. *Biological evaluation and conformational analysis studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2012;20(4):1569-1583.
140. Başaran E, Karaküçük-Iyidoğan A, Schols D, Oruç-Emre EE. Synthesis of novel chiral sulfonamide-bearing 1,2,4-triazole-3-thione analogs derived from D- and L-phenylalanine esters as potential anti-influenza agents. *Chirality.* 2016;28(6):495-513.
141. Cansız A, Koparır M, Demirdağ A. Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Molecules.* 2004;9(4):204-212.
142. Fatih T, Çelik DD. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Some New 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-thione Derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2025;22(5):349-356.
143. Gultekin E. Pyridine hybrid 1,2,4-triazole-5-thione-Schiff base derivatives: synthesis, characterization, antimicrobial, and antioxidant activity evaluations. *Journal of Sulfur Chemistry.* 2026;47(2):182-199.
144. Tretyakov BA, Tikhonova VI, Gadomsky SY, Sanina NA. Synthesis of 1, 2, 4-Triazole-3-Thiol Derivatives from Thiosemicarbazides and Carboxylic Acids Using Polyphosphate Ester. *Molecules.* 2025;30(22):4422.
145. Mosleh AA, Dakhel ZA. Molecular docking, microwave-assisted synthesis, characterization, and preliminary evaluation of the anti-microbial activity of new sulfonamide derivatives of the 1,2,4-triazole-3-thiol ring system. *Pharmacia.* 2024;71:1-9.
146. Abdellatif KR, Abdelall EK, Elshemy HA, Philoppes JN, Hassanein EH, Kahk NM. Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry.* 2021;114:105122.
147. Janowska S, Khylyuk D, Janowski M, Kosikowska U, Strzyga-Łach P, Struga M, et al. Synthesis and biological evaluation of new Schiff bases derived from 4-amino-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Molecules.* 2023;28(6):2718.
148. Czyłkowska A, Lanka S, Szczesio M, Czarnecka K, Szymański P, Pitucha M, et al. new derivatives of 5-((1-methyl-pyrrol-2-yl) methyl)-4-(naphthalen-1-yl)-1,2,4-triazoline-3-thione and Its coordination compounds with anticancer activity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(16):9162.

149. Fatih T, Çelik DD. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Some New 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-thione Derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;22(5):349.
150. Koparir M, Orek C, Parlak AE, Söylemez A, Koparir P, Karatepe M, et al. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;63:340-346.
151. Almassmoum HA, Almaimani G, Almaimani RA, Babakr AT, Alsunbul M, AlshwyeH HA, et al. Synthesis and multi-target antiproliferative evaluation of novel 1,2,4-triazole-3-thione analogues against breast cancer: in silico and in vitro mechanistic insights. *RSC Advances*. 2025;15(30):24769-24790.
152. Gümrükçüoğlu N. Synthesis of New 3,5-Disubstituted-1, 2, 4-Triazoles and Evaluation of Antimicrobial Activities. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*. 2016;6(14):89-98.
153. Fateev IV, Sasmakov SA, Abdurakhmanov JM, Ziyaev AA, Khasanov SS, Eshboev FB, et al. Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazole-3-Thione Nucleosides Using *E. coli* Purine Nucleoside Phosphorylase. *Biomolecules*. 2024;14(7):745.
154. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The effect of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives bearing hydrazone moiety on cancer cell migration and growth of melanoma, breast, and pancreatic cancer spheroids. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):1026.
155. Fateev IV, Sasmakov SA, Abdurakhmanov JM, Ziyaev AA, Khasanov SS, Eshboev FB, et al. Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazole-3-Thione Nucleosides Using *E. coli* Purine Nucleoside Phosphorylase. *Biomolecules*. 2024;14(7):745.
156. Dincel ED, Akdağ Ç, Kayra T, Coşar ED, Aksoy MO, Akalın-Çiftçi G, et al. Design, synthesis, characterization, molecular docking studies and anticancer activity evaluation of novel hydrazinecarbothioamide, 1,2,4-triazole-3-thione, 4-thiazolidinone and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1268:133710.
157. Mroczek T, Plech T, Wujec M. Novel concept of discrimination of 1,2,4-triazole-3-thione and 3-thiol tautomers. *Journal of Chromatographic Science*. 2016;1-13.
158. Borys V, Andriy K, Vladymyr P. Electrospray ionization mass spectrometry fragmentation pathways of salts of some 1,2,4-triazolythioacetate acids, the active pharmaceutical ingredients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(10):303-312.
159. Aly AA, A. Hassan A, Makhlof MM, Bräse S. Chemistry and biological activities of 1, 2,4-triazolethiones-antiviral and anti-infective drugs. *Molecules*. 2020;25(13):3036.

160. Thakur A, Gupta PRS, Pathak P, Kumar A. Design, Synthesis, SAR, Docking and antibacterial evaluation: Aliphatic amide bridged 4-aminoquinoline clubbed 1,2,4-triazole derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. 2016;9:575-588.
161. Karthikeyan MS, Prasad DJ, Poojary B, Bhat KS, Holla BS, Kumari NS. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006;14(22):7482-7489.
162. Joshi R, Pandey N, Yadav SK, Tilak R, Mishra H, Pokharia S. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antifungal activity of (*E*)-4-amino-5-[N'-(2-nitro-benzylidene)-hydrazino]-2, 4-dihydro-[1,2,4] triazole-3-thione. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1164:386-403.
163. Wu S, Zhang W, Qi L, Ren Y, Ma H. Investigation on 4-amino-5-substituent-1, 2, 4-triazole-3-thione Schiff bases an antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP). *Journal of Molecular Structure*. 2019;1197:171-182.
164. Fan W, Huang X, Yu S, Bian Q, Wang B. Synthesis and Fungicidal Activity Evaluation of Novel Triazole Thione/Thioether Derivatives Containing a Pyridylpyrazole Moiety. *Chemistry & Biodiversity*. 2025;22(3):e202402388.
165. Frączek T, Paneth A, Kamiński R, Krakowiak A, Paneth P. Searching for novel scaffold of triazole non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016;31(3):481-489.
166. Milošev MZ, Jakovljević K, Joksović MD, Stanojković T, Matić IZ, Perović M, et al. Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: Synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies. *Chemical Biology & Drug Design*. 2017;89(6):943-952.
167. Boraie AT, Nafie MS, Barakat A, Tanaka T, Kawano K, Tojo T, et al. Synthesis of new functionalized bioactive S-substituted indolyl-triazoles as cytotoxic and apoptotic agents through multi-targeted kinase inhibition. *Bioorganic Chemistry*. 2025;156:108154.
168. Chauhan D, Kumar R, Gupta RK, Pratap R, Dubey PK, Kushwaha D. Synthesis, X-ray crystal structure, anticancer activity, DFT, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole linked indolyl thioglycosides. *Journal of Molecular Structure*. 2025;144243.
169. Khan I, Rehman W, Rahim F, Hussain R, Khan S, Rasheed L, et al. Synthesis and in vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase dual inhibitory activities of 1, 2, 4-triazole-bearing bis-hydrazone derivatives and their molecular docking study. *ACS Omega*. 2023;8(25):22508-225022.

170. Le TD, Nguyen TC, Bui TMN, Hoang TKD, Vu QT, Pham CT, et al. Synthesis, structure and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor activity evaluation of some acetamide derivatives starting from 2-(naphthalen-1-yl) acetic acid, containing a 1,2,4-triazole. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1284:135321.
171. Çapan İ, Hawash M, Qaoud MT, Jaradat N. Next-generation carbazole-linked 1,2,4-triazole-thione derivatives: Strategic design, synthesis, molecular docking, and evaluation of antidiabetic potential. *ACS Omega*. 2024;10(1):848-861.
172. Nguyen CT, Hoang DT, Truong VA, Nguyen LT, Dinh PC, Mai DH, et al. Synthesis and In Vitro/In Silico  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Study of Novel Ethanones Containing Naphthalene-Linked 1,2,4-Triazole. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2025;16(8):1676-1681.
173. Butt ARS, Abbasi MA, Siddiqui SZ, Raza H, Hassan M, Shah SAA, et al. Synthesis and structure-activity relationship of tyrosinase inhibiting novel bi-heterocyclic acetamides: Mechanistic insights through enzyme inhibition, kinetics and computational studies. *Bioorganic Chemistry*. 2019;86:459-472.
174. Plech T, Kaproń B, Łuszczki JJ, Paneth A, Siwek A, Kołaczkowski M, et al. Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;86:690-699.
175. Kaproń B, Łuszczki JJ, Siwek A, Karcz T, Nowak G, Zagaja M, et al. Preclinical evaluation of 1,2,4-triazole-based compounds targeting voltage-gated sodium channels (VGSCs) as promising anticonvulsant drug candidates. *Bioorganic Chemistry*. 2020;94:103355.
176. Karaküçük-İyidoğan A, Başaran E, Tatar-Yılmaz G, Oruç-Emre EE. Development of new chiral 1,2,4-triazole-3-thiones and 1,3,4-thiadiazoles with promising *in vivo* anticonvulsant activity targeting GABAergic system and voltage-gated sodium channels (VGSCs). *Bioorganic Chemistry*. 2024;151:107662.
177. Siddiqui SZ, Arfan M, Abbasi MA, Shah SAA, Ashraf M, Hussain S, et al. Discovery of Dual Inhibitors of Acetyl and Butrylcholinesterase and Antiproliferative Activity of 1,2,4-Triazole-3-Thiol: Synthesis and *in Silico* Molecular Study. *ChemistrySelect*. 2020;5(21):6430-64309.
178. Khan Y, Rehman W, Hussain R, Khan S, Malik A, Khan M, et al. New biologically potent benzimidazole-based-triazole derivatives as acetylcholinesterase and butrylcholinesterase inhibitors along with molecular docking study. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2022;59(12):2225-2239.
179. Rahim F, Ullah H, Taha M, Hussain R, Sarfraz M, Iqbal R, et al. Synthesis of new triazole-based thiosemicarbazone derivatives as anti-Alzheimer's disease candidates: Evidence-based *in vitro* study. *Molecules*. 2022;28(1):21.

180. Kiran PVR, Waiker DK, Verma A, Saraf P, Bhardwaj B, Kumar H, et al. Design and development of benzyl piperazine linked 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione conjugates as potential agents to combat Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*. 2023;139:106749.
181. Othman MS, Naz H, Rahim F, Ullah H, Hussain R, Taha M, et al. New Cholinesterase inhibitors based on 1,2,4-triazole bearing benzenesulfonylhydrazide skeleton: Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies. *Results in Chemistry*. 2024;10:101717.
182. Arif MN, Nadeem H, Paracha RZ, Khan A ullah, Imran M, Ali F. Synthesis, anti-inflammatory, antimicrobial potential and molecular docking studies of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole thioacetate derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2019;16(7):734-745.
183. Zaheer M, Zia-ur-Rehman M, Munir R, Jamil N, Ishtiaq S, Zaib Saleem RS, et al. (Benzylideneamino) triazole-thione derivatives of flurbiprofen: an efficient microwave-assisted synthesis and *in vivo* analgesic potential. *ACS Omega*. 2021;6(46):31348-31357.
184. Hamoud MM, Osman NA, Rezaq S, Abd El-wahab HA, Hassan AE, Abdel-Fattah HA, et al. Design and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Bioorganic Chemistry*. 2022;124:105808.
185. Shirzad MM, Ozadali-Sari K, Unsal-Tan O, Hussein AA, Palaska E. Synthesis, Molecular Modeling and Biological Assessment of Aryloxymethyl 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole-5-Thione Derivatives as Potential Cox Inhibitors. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(2):209-215.
186. Aryal P, Shakya B. Synthesis, cytotoxicity, antibacterial and antioxidant activity of new 2-substituted benzimidazole containing 1,2,4-triazoles. *Journal of Nepal Chemical Society*. 2023;43(2):34-45.
187. Sağlık BN, Osmaniye D, Levent S, Cevik UA, Çavuşoğlu BK, Özkay Y, et al. Design, synthesis and biological assessment of new selective COX-2 inhibitors including methyl sulfonyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;209:112918.
188. Abcam. Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor Assay Kit (Fluorometric) (Catalog No. ab283401) manual [Internet]. Erişim adresi: <https://www.abcam.com/en-us/products/assay-kits/cox2-inhibitor-screening-kit-fluorometric-ab283401>.
189. Abcam. Cyclooxygenase-1 (COX1) Inhibitor Assay Kit (Fluorometric) (Catalog No. ab204698) manual [Internet]. Erişim adresi: <https://www.abcam.com/en-us/products/assay-kits/cyclooxygenase-1-cox1-inhibitor-assay-kit-fluorometric-ab204698#>.

190. Osmaniye D, Görgülü Ş, Sağlık BN, Levent S, Özkay Y, Kaplancıklı ZA. Design, synthesis, in vitro and in silico studies of some novel thiazole-dihydrofuran derivatives as aromatase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2021;114:105123.
191. Osmaniye D, Hıdır A, Sağlık BN, Levent S, Özkay Y, Kaplancıklı ZA. Synthesis of new pyrimidine-triazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Chemistry & Biodiversity*. 2022;19(8):e202200216.
192. Orlando BJ, Malkowski MG. Crystal structure of rofecoxib bound to human cyclooxygenase-2. *Structural Biology and Crystallization Communications*. 2016;72(10):772-776.
193. Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, Lee JY, Sharma NP, Yuan C, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(1):28-33.
194. Sarkate AP, Lokwani DK, Patil AA, Bhandari SV, Bothara KG. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenicity and nitric oxide-releasing studies of novel ibuprofen analogs as nonulcerogenic derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2011;20(7):795-808.
195. Kumsi M, Poojary B, Lobo PL, Kumari NS, Chullikana A. Synthesis, characterization and biological studies of some bioactive thiazolotriazole derivatives. *Zeitschrift Für Naturforschung B*. 2010;65(12):1509-1515.
196. Patel RV, Patel PK, Kumari P, Rajani DP, Chikhaliya KH. Synthesis of benzimidazolyl-1, 3,4-oxadiazol-2ylthio-N-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;53:41-51.
197. Zhu X, Fu J, Tang Y, Gao Y, Zhang S, Guo Q. Design and synthesis of novel 4'-demethyl-4-deoxypodophyllotoxin derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016;26(4):1360-1364.
198. Swaninathan S, Sulochana S. Synthesis of DL- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -(3-methyl-2-indole) propionic Acid. *The Journal of Organic Chemistry*. 1958;23(1):90-91.
199. Ji Q, Yang D, Wang X, Chen C, Deng Q, Ge Z, et al. Design, synthesis and evaluation of novel quinazoline-2,4-dione derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22(13):3405-3413.
200. Modh RP, Kumar SP, Jasrai YT, Chikhaliya KH. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Coumarin-Piperazine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2013;346(11):793-804.
201. Chalmers KH, De Luca E, Hogg NH, Kenwright AM, Kuprov I, Parker D, et al. Design principles and theory of paramagnetic fluorine-labelled lanthanide

- complexes as probes for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance: A proof-of-concept study. *Chemistry-A European Journal*. 2010;16(1):134-148.
202. Joshi H, Marulkar K, Gota V, S. Ramaa C. Hydroxy Cinnamic Acid Derivatives as Partial PPAR  $\gamma$  Agonists: In silico Studies, Synthesis and Biological Characterization Against Chronic Myeloid Leukemia Cell Line (K562). *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. 2017;17(4):524-541.
203. Patel RV, Patel PK, Kumari P, Rajani DP, Chikhaliya KH. Synthesis of benzimidazolyl-1, 3,4-oxadiazol-2ylthio-N-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;53:41-51.
204. Al-Sha'er MA, Taha MO. Rational exploration of new pyridinium-based HSP90 $\alpha$  inhibitors tailored to thiamine structure. *Medicinal Chemistry Research*. 2012;21(4):487-510.
205. Debnath B, Ganguly S. Synthesis of some novel (2-oxo-3-(arylimino) indolin-1-yl)-N-aryl acetamides and evaluation as antimicrobial agents. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2015;97(6):741-753.
206. Monforte AM, Ferro S, De Luca L, Surdo GL, Morreale F, Pannecouque C, et al. Design and synthesis of N1-aryl-benzimidazoles 2-substituted as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014;22(4):1459-1467.
207. Shilpa, Gowda B.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectral Studies on N-(j, k-Dichlorophenyl)- and N-(j, k-Dimethylphenyl)-acetamides and Substituted Acetamides. *Zeitschrift für Naturforschung-A*. 2007;62(1):84.
208. Pace V, Castoldi L, Mamuye AD, Holzer W. Homologation of isocyanates with lithium carbenoids: A straightforward access to  $\alpha$ -halomethyl- and  $\alpha, \alpha$ -dihalomethylamides. *Synthesis*. 2014;46(21):2897-2909.
209. Xiaohe Z, Yu Q, Hong Y, Xiuqing S, Rugang Z. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of N-aryl-2-arylthioacetamides as Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*. 2010;76(4):330-339.
210. Patel N, Patel J. Synthesis and biological studies of new 1, 3-thiazolyl-quinazolin-4 (3 H) ones of 2-[2-(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl acetic acid. 2009.
211. Tozkoparan B, Gökhan N, Aktay G, Yeşilada E, Ertan M. 6-benzylidenethiazolo [3, 2-b]-1,2,4-triazole-5(6h)-onessubstituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;35(7-8):743-750.
212. Qureshi O, Dua A. COX inhibitors. *StatPearls [internet]*. 2024. [May 2026 ].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>


213. Yazawa K, Tsuno NH, Kitayama J, Kawai K, Okaji Y, Asakage M, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 inhibits colon cancer cell adhesion to extracellular matrix by decreased expression of  $\beta$ 1 integrin. *Cancer Science*. 2005;96(2):93-99.
214. Liu NB, Peng T, Pan C, Yao YY, Shen B, Leng J. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human HepG2, Bel-7402 and SMMC-7721 hepatoma cell lines and mechanism of cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib-induced cell growth inhibition and apoptosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(40):6281.
215. Baek JY, Hur W, Wang JS, Bae SH, Yoon SK. Selective COX-2 inhibitor, NS-398, suppresses cellular proliferation in human hepatocellular carcinoma cell lines via cell cycle arrest. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(8):1175.
216. Larkins TL, Nowell M, Singh S, Sanford GL. Inhibition of cyclooxygenase-2 decreases breast cancer cell motility, invasion and matrix metalloproteinase expression. *BMC Cancer*. 2006;6(1):181.
217. Prosperi JR, Mallery SR, Kigerl KA, Erfurt AA, Robertson FM. Invasive and angiogenic phenotype of MCF-7 human breast tumor cells expressing human cyclooxygenase-2. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2004;73(3-4):249-264.
218. Sharma V, Dixit D, Ghosh S, Sen E. COX-2 regulates the proliferation of glioma stem like cells. *Neurochemistry International*. 2011;59(5):567-571.
219. Bernardi A, Jacques-Silva MC, Delgado-Cañedo A, Lenz G, Battastini AM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the growth of C6 and U138-MG glioma cell lines. *European Journal of Pharmacology*. 2006;532(3):214-222.
220. Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalgutkar AS, et al. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(46):45763-45769.
221. Uddin MJ, Rao PP, Knaus EE. Design and synthesis of novel celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide bioisostere. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003;11(23):5273-5280.
222. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(4):655.
223. Deb PK, Mailabaram RP, Al-Jaidi B, Saadh M. Molecular basis of binding interactions of NSAIDs and computer-aided drug design approaches in the

pursuit of the development of cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. 2017;2:64.

224. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2011;48(2):107-111.
225. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514.

## 8. EKLER

### Ek-1. Tez Çalışması Dijital Makbuz



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Aylin Balaban  
Ödev başlığı: Bazı Yeni İbuprofen/1,2,4-Triazol Hibritlerinin Tasarımı, Sentezi...  
Gönderi Başlığı: Bazı Yeni İbuprofen/1,2,4-Triazol Hibritlerinin Tasarımı, Sentezi...  
Dosya adı: Aylin\_Balaban\_Tez\_Basım\_Jüri\_Düzeltilme\_TURNİTİN-Yeni.pdf  
Dosya boyutu: 4.25M  
Sayfa sayısı: 141  
Kelime sayısı: 32,028  
Karakter sayısı: 182,922  
Gönderim Tarihi: 10-Haz-2026 01:22ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2980383116

EC  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ İBUPROFEN/1,2,4-TRIAZOL HİBRİTLERİNİN TASARIM,  
SENTEZİ VE COX İNHİBİTÖR AKTİVİTE İLE ANTİPROLİFERATİF  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYLİN BALABAN

Evrensel Kimya Programı  
YERLİ KİMYA UZMANI

ANKARA  
2025

Copyright 2026 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

## Ek-2. Tez Çalışması Orjinallik Raporu

### Aylin Balaban

### Bazı Yeni İbuprofen/1,2,4-Triazol Hibritlerinin Tasarımı, Sentezi ve COX İnhibitör Aktivite ile Antiproliferatif Etkilerinin Değerle...

- Bazı Yeni İbuprofen/1,2,4-Triazol Hibritlerinin Tasarımı, Sentezi ve COX İnhibitör Aktivite ile Antiproliferatif Etkilerinin Değerlendirilmesi
- Aylin Balaban Tez
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü

#### Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3591341102

141 Sayfa

Gönderi Tarihi

10 Haz 2026 13:18 GMT+3

32.028 Sözcük

İndirme Tarihi

10 Haz 2026 13:24 GMT+3

182.922 Karakter

Dosya Adı

Aylin\_Balaban\_Tez\_Basım\_Jüri\_Düzeltilme\_TURNİTİN-Yeni.pdf

Dosya Boyutu

4.2 MB



Sayfa 2 / 151 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3591341102

## 26% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

#### Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya

#### Ön Sıradaki Kaynaklar

23% İnternet kaynakları

19% Yayınlar

13% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

#### Bütünlük Bayrakları

##### İnceleme İçin 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

## Ön Sıradaki Kaynaklar

Gönderi içinde en yüksek eşleşme sayısına sahip kaynaklar. Çakışan kaynaklar görüntülenmeyecektir.

1	İnternet	acikbilim.yok.gov.tr	7%
2	İnternet	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	4%
3	İnternet	nek.istanbul.edu.tr:4444	2%
4	Yayın	Bulbul, Bahadır. "Ibuprofenden Hareketle Tiyoter Grubu İceren 1,2,4-Triazol ture...	1%
5	Öğrenci makaleleri	Unlversity of Bath	<1%
6	Yayın	Maryam Rachmawati Sumitra, Lung-Ching Chen, Wei-Chen Tsal, Muhamad Ansar ...	<1%
7	Öğrenci makaleleri	TechKnowledge Turkey	<1%
8	Yayın	Abacı, Guleser. "Bazı 1, 2, 4 - Triazol - 5 - Tiyon türevlerinin Sentesi İcin yöntem gel...	<1%
9	Öğrenci makaleleri	Higher Education Commisssion Pakistan	<1%
10	Öğrenci makaleleri	Anadolu Unlversity	<1%
11	Yayın	Bowkett, E.R.. "Efficient synthesis of 1@b-O-acyl glucuronides via selective acylatI...	<1%

## 9. ÖZGEÇMİŞ